

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1930-1931 — N° 37

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LE
BACILLE TUBERCULEUX
POLYMORPHISME
POSITION SYSTÉMATIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 12 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

EMILE ROMAN

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES NATURELLES

NÉ LE 10 MAI 1899 A LYON

LYON

EDITIONS DU SERVICE PHOTOGRAPHIQUE
DE L'UNIVERSITÉ

1930

Thèse Lyon
1930.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE BACILLE TUBERCULEUX

POLYMORPHISME, POSITION SYSTÉMATIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 37

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LE
BACILLE TUBERCULEUX
POLYMORPHISME
POSITION SYSTÉMATIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 12 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

EMILE ROMAN

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES NATURELLES

NÉ LE 10 MAI 1899 A LYON

LYON

EDITIONS DU SERVICE PHOTOGRAPHIQUE
DE L'UNIVERSITÉ

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

DOYEN HONORAIRE..... MM. L. HUGOUNENQ
DOYEN..... J. LÉPINE
ASSESSSEUR..... ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	}	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		GAYET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVÉ-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE (G.).
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie.....		BRETIN.
Histologie.....		GUIART.
Physiologie.....		LATARJET.
Pathologie interne.....		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique.....		FROMENT.
Chirurgie opératoire.....		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....		FAVRE.
Médecine légale.....		PATEL.
Hygiène.....		ARLOING (F.).
Thérapeutique.....		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie.....		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....		SAVY.
		LEULIER.
		PIÉRY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de Gynécologie.....	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. THÉVENOT (Léon).
Puériculture et Hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale.....	TAVERNIER.
Applications du radium.....	NOGIER.
Stomatologie.....	TELLIER.

AGRÉGÉS

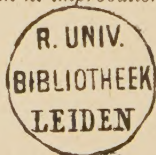
MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	NOEL.	ROCHET (Ph.).	CIBERT.
ROCHAIX.	DUMAS.	WERTHEIMER.	EPARVIER.
RHENTER.	DUFOURT.	GATÉ.	GUILLEMINET.
MAZEL.	DEVIC.	BERNHEIM.	MORENAS.
SANTY.	GABRIELLF.	DECHAUME.	ROCHE.
CHALIER (André).	MANCEAU.	POLLOSSON.	REBATTU, ch.
CHALIER (Joseph).	MARTIN (Joseph).	CHAMBON.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GUIART, Président ; F. ARLOING, Assesseur ;
MM. J. MARTIN et MORENAS, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A Monsieur le Professeur J. GUIART,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Professeur de Parasitologie
et d'Histoire de la Médecine
à l'Université de Lyon
et à l'Université de Cluj (Roumanie).

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur F. ARLOING,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Professeur de Médecine expérimentale et
comparée à l'Université.

A Monsieur le Professeur BEAUVÉRIE,
Professeur de Botanique à la Faculté des Sciences.

A mon PÈRE,
Monsieur le Professeur F. ROMAN,
Professeur de Géologie à la Faculté des Sciences.

Témoignage de profonde affection.

Depuis longtemps, la question de la position systématique du parasite de la tuberculose préoccupe les chercheurs. Les caractères remarquables de ce microorganisme et des lésions qu'il provoque l'ont fait, dès sa découverte, considérer comme une espèce à part. Le problème était à l'ordre du jour il y a une vingtaine d'années et, en 1906, le professeur Raphaël Blanchard inspirait l'excellente thèse de Boudin ¹, où on trouve une bonne mise au point du sujet. Les découvertes récentes ont ramené la question sur le tapis et, sur le conseil de notre excellent maître M. le professeur Guiart, nous avons essayé de reprendre le problème au point de vue purement botanique. En ce qui concerne la systématique des parasites, nous sommes en effet persuadés que les données fournies par la morphologie doivent passer avant les caractères biologiques et anatomo-pathologiques.

A la vérité, notre sujet eût été plus heureusement traité par un savant très au courant de la tuberculose et rompu aux méthodes de la microbiologie et de la cytologie. Les essais de culture que nous avons tentés ne nous ont rien révélé de bien nouveau. C'est pourquoi nous avons essayé de dégager des innom-

1. G. BOUDIN, les variations morphologiques du microbe de la tuberculose (*Thèse de Méd., Paris 1906*).

brables mémoires parus sur le parasite de la tuberculose les données se rapportant à sa morphologie, à sa reproduction et à sa position systématique. Cette thèse représente donc surtout un travail de compilation; c'est en somme une révision de l'ouvrage de Boudin mise au courant des dernières découvertes. Le plan adopté est le suivant: après quelques mots d'historique, nous abordons l'étude des variations morphologiques de l'agent de la tuberculose, en décrivant toutes les formes signalées et en insistant sur la valeur biologique et systématique de chacune d'elles; nous donnons ensuite quelques détails sur les divers modes de reproduction attribués à ce parasite; enfin, dans une troisième partie, nous passons en revue les micro-organismes dont on a rapproché le parasite qui nous occupe, afin de nous rendre compte de ses affinités; nous profitons de l'occasion pour présenter quelques réflexions au sujet de la systématique des végétaux inférieurs.

Il ne nous reste plus qu'à nous acquitter de notre dette de gratitude envers tous ceux qui nous ont permis de mener à bien ce travail. Notre reconnaissance va tout d'abord à notre excellent maître M. le professeur J. Guiart, qui nous a accueilli avec une grande bienveillance dans son laboratoire et qui s'est dépensé sans compter pour nous fournir tous les éléments dont nous avions besoin. Notre gratitude va ensuite à notre maître M. le professeur F. Arloing, auprès duquel nous avons appris la Bactériologie et qui nous a fait profiter de sa grande ex-

périence sur une question à laquelle il a apporté une contribution importante. Nous devons aussi beaucoup à notre maître M. le professeur Beauverie, qui nous a appris à aimer la Botanique et nous a donné des conseils très utiles pour notre travail. Au laboratoire de Parasitologie, nous avons trouvé un guide très expérimenté et toujours serviable dans la personne de M. le docteur Massia, chef des Travaux. Qu'il reçoive ici l'expression de notre reconnaissance, ainsi que Mlle Piraud, qui ne nous a pas ménagé son concours pour toutes les manipulations délicates. Notre gratitude va encore à tous ceux qui se sont intéressés à notre travail et nous ont fourni des matériaux. Ce sont MM. les professeurs agrégés Challier et Garin, médecins des Hôpitaux; M. le docteur Gautier, M. le docteur Richard; M. le docteur Pierre Delore, ancien chef de clinique; M. le docteur Malartre, ex-préparateur à la Faculté de Médecine; M. Tronchet, assistant à la Faculté des Sciences; M. Tagan, chargé de cours à l'École vétérinaire; M. le médecin-lieutenant Gallouin; M. J. Rousset, interne des Hôpitaux; M. R. Pussard, préparateur à la Station entomologique du Sud-Est. Nous ne devons pas oublier l'aide importante que nous a apportée notre père, M. le professeur F. Roman, pour l'impression de ces pages, ni le concours que nous a offert notre épouse dévouée pour la rédaction de la bibliographie. Enfin, nous devons un mot de remerciement à M. Louis, chef du Service photographique de l'Université, pour le soin qu'il a apporté à l'édition de ce volume.

HISTORIQUE

C'est à VILLEMIN (34)¹, que revient l'honneur d'avoir prouvé la nature parasitaire de la tuberculose. Dès 1865, ce savant a démontré expérimentalement l'inoculabilité au lapin de produits tuberculeux humains.

Sous l'influence des idées de PASTEUR, de nombreux auteurs recherchèrent le parasite en cause ; en 1877 KLEBS (17) et en 1881 TOUSSAINT (32) crurent l'avoir découvert sous la forme de microorganismes coccoïdes.

Le 24 mars 1882, le savant allemand Robert KOCH (19) annonce à la Société des physiologistes de Berlin, qu'il a découvert l'agent de la tuberculose, sous la forme du bâtonnet, aujourd'hui bien connu sous le nom de *Bacille de Koch*. Non seulement il imagine un procédé de coloration qui permet de le déceler dans les produits pathologiques, mais encore il réussit à le cultiver et à reproduire expérimentalement la maladie par l'inoculation de

1. Les numéros entre parenthèses renvoient à la bibliographie à la fin du volume.

cultures. Il considère comme appartenant à la même espèce les microorganismes, qui provoquent la tuberculose de l'homme, des mammifères (bœuf) et des oiseaux, et il classe l'espèce parmi les Bactéries qu'il pense apparentées aux Algues bleues ou Cyanophycées. En raison de la valeur de cette découverte, la plupart des médecins considèrent le Bacille de Koch comme le seul agent de la tuberculose.

Un mois plus tard, EHRLICH (11) fait connaître une des principales caractéristiques du Bacille découvert par Koch, l'*acido-résistance*, ce qui lui permet d'imaginer une méthode de coloration très supérieure à celle de Koch. On croit alors que seul, parmi les microorganismes de forme bacillaire, le Bacille de Koch est acido-résistant.

Malgré tout, d'autres microorganismes continuent à être considérés comme parasites de la tuberculose. Le plus connu est le Cocco-bacille décrit en 1883 par MALASSEZ et VIGNAL (23).

La même année, SPINA (31) fait connaître que le sang putréfié de l'homme, de la grenouille, du bœuf, les eaux d'égout peuvent contenir des microorganismes colorables par la méthode d'Ehrlich, qui paraissent différents du Bacille de Koch.

En 1884 KOCH (20) fait paraître un important mémoire sur l'étiologie de la tuberculose, où il expose à nouveau sa découverte de 1882. Il y soutient que le Bacille, qui porte son nom, présente des spores analogues à celle du Bacille du charbon. De très nombreux travaux ont paru depuis sur la question,

sans qu'elle ait été résolue d'une manière définitive.

La même année, un médecin italien PETRONE (28) découvre dans un cas de méningite tuberculeuse des formations en massue, disposées radiairement. Il considère ces massues comme des stades du parasite de la tuberculose et se base sur leur existence pour classer ce microorganisme entre les Champignons et les Bactéries.

En 1885 CORNIL et BABÈS (6) démontrent l'existence de granulations libres issues du Bacille de Koch.

La même année, EBERTH (10) isole à partir de tubercules, développés chez le cobaye et le lapin, des microcoques et des bacilles spéciaux. L'auteur croit devoir séparer de la tuberculose à Bacilles de Koch les affections provoquées par ces parasites et crée pour elles le terme de pseudo-tuberculoses microbiennes. Dès lors les microorganismes tuberculigènes différents du Bacille de Koch ne sont plus admis dans l'étiologie de la tuberculose et rentrent dans la catégorie des germes *pseudo-tuberculeux*.

En 1887 NOCARD et ROUX (26) découvrent dans des cultures de Bacilles de Koch des individus à extrémités renflées et à ramifications latérales. Ces formes sont retrouvées en 1888 par METCHNIKOFF (24), qui leur donne le nom de *formes géantes*. Ce dernier croit pouvoir se baser sur leur existence pour isoler le parasite de la tuberculose des autres Bacilles dans un genre spécial.

En 1889 RIVOLTA (30) étudie la tuberculose aviaire et admet que le parasite de cette affection cons-

titue une espèce différente du parasite des mammifères. L'année suivante, CADIOT, GILBERT et ROGER (5) mettent en doute l'assertion du savant italien.

En 1890 également, KLEIN (18) observe des formes ramifiées chez le parasite de la tuberculose et émet l'hypothèse que le Bacille de Koch représente un stade du cycle d'un Champignon à mycélium; trois ans après, en 1893, FISCHER (13) confirme ces observations et compare les formes géantes de l'agent de la tuberculose aux filaments ramifiés des Actinomycètes.

L'année 1897 est féconde en découvertes concernant la morphologie et la position systématique du parasite qui nous occupe.

PETRI (27) découvre dans le beurre et le lait de Berlin des bacilles ressemblant au Bacille de Koch, mais présentant toutefois quelques caractères différents. Il sépare ces microorganismes du parasite de la tuberculose sous le nom de *Bacilles acido-résistants*. Leurs relations avec le parasite de la tuberculose sont encore discutées.

BATAILLON, DUBARD et TERRE (3) trouvent chez des poissons des microorganismes, qui se présentent le plus souvent sous l'aspect de bacilles acido-résistants. Malgré certaines propriétés physiologiques différentes, ces savants croient devoir en faire une *race pisciaire* du virus de la tuberculose.

La même année encore, le bactériologiste espagnol FERRAN (12) communique à l'Académie des Sciences de Paris ses recherches sur le parasite de la

tuberculose. L'auteur a pu transformer le Bacille de Koch en formes bacillaires non acido-résistantes mobiles et ciliées, qu'il considère comme des stades saprophytiques de ce microorganisme; il invoque l'existence de ces bâtonnets, pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Bactéries du groupe coli-typhus.

Enfin, toujours en 1897, BABES et LEVADITI (2), injectant à des lapins des cultures de tuberculose humaine peu virulentes dans les méninges et la substance cérébrale, observent dans le tissu méningé des formations rayonnées, constituées au centre par des filaments ramifiés et à la périphérie par des corps en massues. Les auteurs en concluent que le parasite de la tuberculose doit être classé dans le même groupe que l'*Actinomyces*, dans une famille intermédiaire entre les Bactéries et les Ascomycètes.

L'année suivante LEDOUX-LEBARD (22), étudiant en goutte pendant le développement et la structure des colonies du parasite de la tuberculose, a cru avoir constaté le phénomène de la ramification fausse et s'est basé sur ce caractère pour classer ce microorganisme dans le genre *Cladothrix*, qui présente des affinités avec les Cyanophycées.

En 1901 DROBA (8) décrit chez le parasite qui nous occupe des organes reproducteurs sous forme de *conidies*, de *zygospores* et de *stylospores*; il invoque ces modes de reproduction pour classer ce microorganisme parmi les Champignons, dans la famille des Mucoracées auprès des *Chaetocladium*.

C'est aussi en 1901 que KOCH et SCHUETZ (21)

sont venus proclamer au Congrès de Londres que le parasite de la tuberculose du bœuf est foncièrement différent du virus humain, chacun d'eux devant constituer une espèce distincte. S. ARLOING (1) s'est de suite élevé contre cette conception et, avec lui, la plupart des auteurs croient devoir maintenir l'unité de l'espèce.

Les observations de WEBER et TAUTE (1906) (35) paraissent montrer qu'il n'existe pas de race pisciaire de l'agent de la tuberculose. Les microorganismes, parasites des vertébrés à sang froid, dont la forme la plus fréquente est le bacille acido-résistant, semblent à ces auteurs nettement différents du virus dont nous nous occupons.

En 1909 Hugo MIEHE (25) montre que le Bacille de Koch peut se reproduire par division scissipare ; il fait remarquer en même temps que certaines images peuvent simuler de fausses ramifications, mais qu'il ne s'agit que d'une apparence.

L'année 1910 est marquée par une découverte importante: le médecin brésilien FONTÈS (14), inoculant au cobaye des filtrats de produits tuberculeux, met en évidence chez le parasite de la tuberculose des formes capables de passer à travers les pores des bougies filtrantes. Cette découverte est accueillie avec scepticisme.

En 1911 EASTWOOD (9) trouve des corps en massue dans les poumons d'un lapin auquel il a injecté des Bacilles de Koch tués. Cette constatation prouve que les massues peuvent se former aux dépens des cellules de l'hôte.

En 1913 DOSTAL (7), à la suite de manipulations compliquées, obtient des formes à structure cloisonnée rappelant beaucoup les Moisissures du genre *Aspergillus*, qu'il considère comme des stades du parasite de la tuberculose.

En 1914 BEZANÇON et PHILIBERT (4), pratiquant des coupes histologiques de colonies développées sur milieux liquides (voiles), reconnaissent l'existence d'une substance non acido-résistante formant le squelette de la colonie. Ils se demandent s'il ne s'agit pas d'une formation génératrice et proposent de comparer le parasite de la tuberculose aux Myxobactéries.

Les années qui suivent sont tristement célèbres du fait de la Grande Guerre; l'évolution des idées concernant le parasite de la tuberculose marque un temps d'arrêt, et il nous faut attendre 1923 pour pouvoir signaler un fait d'une certaine importance. Cette année-là, VAUDREMER (33) annonce à la Société de Biologie qu'il a réussi à cultiver des formes filtrables provenant de cultures développées dans la profondeur du bouillon de pomme de terre. Sous l'influence de cet auteur, de nombreux savants, surtout en France, vérifient l'expérience de Fontès.

En 1926, REENSTIerna (29) publie les recherches sur le parasite de la tuberculose, qu'il poursuit depuis 1912; il a isolé de produits tuberculeux des formes levures et des filaments cloisonnés rappelant certains stades de l'évolution de Champignons du genre *Oidium*. Il rapporte ces formes au virus qui nous occupe et est persuadé que le Bacille de Koch dérive d'un Champignon originel.

En 1927, notre maître M. le professeur GUIART (15), se basant sur l'ensemble des caractères, croit devoir classer le parasite de la tuberculose parmi les Bactéries dans l'embranchement des Champignons.

Enfin, en 1928, le médecin polonais KARWACKI (16, 16bis) communique les résultats de ses travaux. Il pense que, lorsque le Bacille de Koch se trouve dans des conditions défavorables, il prend une forme filamenteuse et ramifiée comme les *Actinomyces* et signale la formation de conidies dans certains filaments.

Voilà, esquissé en larges touches, l'historique de notre sujet. Tel qu'il est, il permet de se faire une idée de la complexité des questions que nous allons essayer de débrouiller.

DÉNOMINATION DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE DANS LA NOMENCLATURE SCIENTIFIQUE

Depuis LINNÉ, les naturalistes ont adopté pour désigner les êtres vivants la nomenclature binaire. Chaque végétal a reçu deux noms latins : un nom de genre et un nom d'espèce. Nous avons vu que tous les auteurs n'admettent pas que le parasite de la tuberculose représente une seule et même espèce. Nous jugeons inutiles d'exposer ici les arguments des unicistes et des pluralistes. En admettant qu'il existe plusieurs espèces de virus tuberculeux, elles sont si voisines que ce fait ne modifierait en rien nos conclusions. Nous nous rallions donc à la notion de l'unicité, qui est admise par la plupart des auteurs français, et nous parlerons du parasite de la tuberculose. Ce microorganisme a reçu successivement les noms suivants :

1882. **Bacillus tuberculosis**. R. KOCH, die Ätiologie der Tuberkulose, Berl. klin. Wochens., p. 221, teste STRAUS, la tuberculose et son Bacille, Paris, Rueff 1895.

1887. **Coccothrix tuberculosis** LUTZ, Darms-tudien herausgeben von Unna Heft 1, teste COR-NET et MEYER in KOLLE et WASSERMANN pathog. Mikroorganismen, Iena 1903.

1888. **Sclerothix Kochi** METCHNIKOFF, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen, Vir-chow's Archiv t. 113, p. 63.

1896. **Mycobacterium tuberculosis** LEHMANN et NEUMANN, Atlas und Grundrisz der Bakterio-logie p. 363, teste MIGULA System der Bakterien t. 2, Iena 1900.

1896. **Tuberculomyces hominis** COPPEN JO-NES, Ueber die Nomenklatur des sog. «Tuberkel-bacillus», Centralbl. für Bakt. I Abt., t. 20, p. 393.

1896. **Tuberculomyces avium** COPPEN JONES, *ibid.*

1900. **Bacterium tuberculosis** MIGULA, Sys-tem der Bakterien t. 2, p. 492.

1910. **Discomyces tuberculosus** J. GUIART, Précis de Parasitologie 1^{re} édition, p. 99, Paris, Baillière.

1928. **Kochella tuberculosis** Biological nomen-clature, Bullet. of Hygiene t. 3, p. 89, teste DOLD Centralbl. für Bakt. I Abt. Referate, t. 92 (1929), p. 85.

Entre ces nombreuses dénominations, on choi-sit en général aujourd'hui *Mycobacterium tubercu-losis* (KOCH) 1882. C'est le nom que nous adopte-rons pour désigner le parasite de la tuberculose.

Mycobacterium tuberculosis (KOCH). — Les travaux de Weber et Taute ayant montré que le parasite de la tuberculose ne possède pas de race pisciaire, l'espèce comprend trois races, qui méritent d'être distinguées nominativement: la race humaine, la race bovine et la race aviaire. Nous n'avons aucune certitude au sujet de la race que R. Koch a pris pour type de *Bacillus tuberculosis*. Aussi, croyons-nous devoir désigner chacune d'elles en ajoutant, après les noms de genre et d'espèce, un troisième nom latin distinguant la race:

La race humaine portera le nom de

Mycobacterium tuberculosis (KOCH) race *hominis* (COPPEN JONES), 1896. Ueber die Nomenklatur des sog. «Tuberkelbacillus», Centrabl. für Bakt. I Abt. t. 20, p. 393.

La race bovine sera désignée sous le nom de

Mycobacterium tuberculosis (KOCH) race *mammaliium* (CALMETTE), 1920. L'infection bacillaire et la tuberculose, Paris Masson 1^{re} édition, page 260.

La race aviaire recevra la dénomination de

Mycobacterium tuberculosis (KOCH) race *avium* (MAFFUCCI), 1892. Die Hühnertuberkulose, Zeitschr. für Hygien t. 11, p. 445 teste MIGULA System der Bakterien t. 2, p. 495.

PREMIÈRE PARTIE

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE

Pour nous rendre compte de la place, que doit occuper dans le système des végétaux le parasite de la tuberculose, nous croyons devoir nous baser avant tout sur sa morphologie. Si nous parcourons les travaux des auteurs qui se sont occupés de la question, nous constatons que, chez ce microorganisme, de nombreuses formes ont été décrites. Nous en distinguerons neuf, que nous allons successivement passer en revue. Ce sont :

1^o La *forme bacillaire acido-résistante* ou *Bacille de Koch*, la plus fréquemment observée et la mieux connue, remarquable par la propriété qu'elle présente de résister une fois colorée à la décoloration par les acides ;

2^o Les *formes bacillaires non acido-résistantes*, qui

semblent dériver de la précédente par la perte de l'acido-résistance ;

3° Les formes de grande taille renflées aux extrémités, ramifiées ou non, que nous réunirons sous le nom de *formes géantes*, que leur a attribué Metchnikoff ;

4° Les formes en massue, observées en vie parasitaire autour de foyers à structure spéciale (actinophytes), auxquelles on peut attribuer le nom de *formes actinophytiques* ; nous en rapprocherons les formes ovalaires et à structure concentrique observées par Metchnikoff chez la gerbille ;

5° Les *formes levures*, auxquelles le savant suédois Reenstierna a attribué une grande importance ;

6° Les *formes moisissures*, comprenant des individus filamenteux de fort calibre, qui rappellent le mycélium de certains Champignons vrais.

7° Les *formes symplasmes*, auxquelles certains auteurs ont attribué un rôle générateur ;

8° Les *formes granulaires*, éléments en cocci de petite taille, qui sont souvent considérés comme reproducteurs.

9° Les *formes filtrables*, que nous ne pouvons probablement pas observer directement et dont l'existence est prouvée par leurs propriétés de régénérer des stades visibles ; elles sont souvent considérées comme des formes granulaires de très petite taille ; il faut cependant séparer leur étude de celle des formes granulaires, parce que nos moyens optiques ne nous permettent pas de faire la preuve directe de cette conception.

Pour l'étude de chacune de ces formes, nous suivrons le plan suivant : Après avoir examiné, dans un paragraphe intitulé *Conditions d'observations*, les facteurs biologiques susceptibles d'expliquer sa présence, nous indiquerons les traits principaux de sa morphologie et de sa structure ; puis, dans un paragraphe intitulé *Evolution*, nous signalerons les variations qu'elle peut subir, son développement à partir de stades connus et ses transformations en formes différentes ; enfin, à la lumière des données fournies par la morphologie comparée, nous rechercherons le rôle de chaque forme dans le cycle vital du parasite et sa valeur systématique.

CHAPITRE I

LA FORME BACILLAIRE ACIDO-RÉSISTANTE

La forme bacillaire acido-résistante est la forme la plus anciennement et la mieux connue du parasite de la tuberculose. Découverte en 1882 par le savant allemand Robert Koch (129), elle est très souvent désignée sous le nom de *Bacille de Koch* que nous réserverons à cette seule forme. C'est elle qu'on observe le plus souvent dans les cultures. Il semble qu'elle se rencontre dans la plupart des altérations. Cependant il est curieux de constater combien les Bacilles de Koch sont rares dans certaines lésions, dont la nature ne laisse aucun doute.

L'étude de cette forme nous arrêtera quelque peu ; c'est dans ce chapitre que nous exposerons la question de la structure du parasite de la tuberculose, surtout étudiée chez le bacille de Koch, qui est la forme qu'on a le plus souvent sous la main.

CONDITIONS D'OBSERVATION

La forme bacillaire acido-résistante en vie parasitaire

La forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose a été mise en évidence dans les lésions tuberculeuses les plus diverses, telles que granulations, nodules, infiltrations caséeuses. A l'encontre du Bacille diphtérique, qui est un parasite de surface, Buc (71) fait remarquer que dans l'organisme tuberculeux le Bacille de Koch ne végète et ne se multiplie que dans l'intimité des tissus ; il doit y vivre comme un anaérobie ou comme un microorganisme aérobie facultatif. En effet, à l'intérieur des tissus, la pression de l'oxygène est toujours faible elle l'est à plus forte raison dans les organes tuberculeux à vascularisation réduite et dans les formations tuberculeuses avasculaires.

Depuis que Metchnikoff (149), Yersin (200), puis Borrel (68) ont nettement établi que le tubercule est toujours formé aux dépens des éléments lymphatiques, on peut dire, avec Calmette (73), que le Bacille de Koch vit habituellement en parasite dans la cellule lymphatique. Dans les lésions folliculaires, les Bacilles de Koch peuvent se rencontrer dans les trois zones qu'ont désignées les anatomo-pathologistes, dans les cellules géantes, dans les cellules épithélioïdes et dans les cellules embryonnaires ; mais il semble qu'ils ont une prédilection pour les

cellules géantes. On les trouve aussi bien dans les lésions évolutives que dans les lésions guéries, entourées d'une zone fibreuse ou calcifiée. Il peut même arriver qu'on rencontre des Bacilles de Koch dans des organes à peine altérés. Expérimentalement, les recherches de notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (39), ont montré qu'on constate le fait à la suite de l'inoculation aux animaux de formes filtrables; dans la plupart des cas, des Bacilles de Koch ne peuvent être trouvés que dans des ganglions mésentériques ou trachéobronchiques à peine hypertrophiés et histologiquement sains.

Dans les lésions tuberculeuses, les Bacilles de Koch forment des colonies parfois très nombreuses, notamment au niveau des parois des cavernes. La structure de ces colonies a encore été peu étudiée. Dans certaines conditions, sur lesquelles nous nous étendrons plus tard, le parasite de la tuberculose peut constituer des formations très particulières, auxquelles Lignières et Spitz (137) ont imposé le nom d'actinophytes, et qui ont été surtout observées expérimentalement. Comme nous le verrons plus loin, un foyer actinophytique comprend une zone centrale et une zone périphérique; cette dernière est toujours constituée par une couronne de corps en massue, sur la signification desquelles nous aurons à revenir. Friedrich et Næsske (103), puis Schulze (185), ont constaté que la zone centrale est formée de Bacilles de Koch en amas compact; Babès et Levaditi (50), puis Lubarsch (140), ont ob-

servé des actinophytes, dont le centre renferme à la fois des Bacilles de Koch et des formes géantes.

Dans les produits tuberculeux, les Bacilles de Koch sont le plus souvent isolés. Parfois ils peuvent former des amas plus ou moins réguliers. J. Dumont (91) a constaté qu'ils peuvent se grouper à l'intérieur des cellules du pus ou dans le liquide pathologique par paquets formés de 4 à 10 éléments à peu près parallèles. Ces constatations ont été faites dans des urines d'une pyélonéphrite tuberculeuse, dans des crachats d'une broncho-pneumonie caséuse et dans un pus d'arthrite. Comme cette disposition rappelle beaucoup celle de la forme bacillaire du parasite de la lèpre dans le mucus rhinopharyngé, l'auteur a nommé *formes hanséniennes* du Bacille de Koch les amas qui présentent cette disposition.

Nous avons dit que le Bacille de Koch a été trouvé dans toutes les lésions et tous les produits tuberculeux. On rencontre en effet en grande abondance les Bacilles de race aviaire dans les lésions des volailles. Mais chez les mammifères et notamment chez l'homme, les Bacilles de Koch sont généralement peu nombreux dans les altérations tuberculeuses et dans les produits pathologiques; d'après Nocard (161), leur nombre n'est pas proportionnel à l'importance de la lésion: tel tubercule énorme en décèle quelques unités seulement, tandis qu'un autre bien plus petit peut en renfermer des quantités considérables. Dans certains cas, les Bacilles de Koch sont très rares, en sorte que quelques auteurs

pensent que ce n'est pas la forme bacillaire acido-résistante qui est en cause, mais un autre stade du parasite de la tuberculose.

Nous devrions donc énumérer ici les lésions et les produits pathologiques où a été rencontré le Bacille de Koch. Comme la question a été bien exposée dans un certain nombre d'ouvrages, notamment dans les traités magistraux de Cornil et Babès (77) et de Straus (188), nous ne croyons pas utile de la reprendre ici et nous nous contenterons d'examiner quelques cas dont la nature tuberculeuse est manifeste, mais où les Bacilles de Koch paraissent souvent faire défaut.

Tous les médecins savent que dans les lésions du lupus vulgaire et du lupus scléreux, les Bacilles de Koch sont extrêmement rares, bien que la nature tuberculeuse de ces altérations ne laisse aucun doute. D'après R. Koch (130), il faut parfois examiner 47 coupes d'une de ces lésions pour trouver un seul bacille.

Citons ensuite le cas des lésions qui intéressent les ganglions lymphatiques superficiels. Cornil et Babès insistent sur le fait que les Bacilles de Koch sont très rares et que même parfois ils ne peuvent pas être mis en évidence dans les ganglions scrofuleux du cou; le plus souvent les auteurs en ont trouvé seulement dans quelques cellules géantes et ils ajoutent que les bacilles sont d'autant plus rares, que les ganglions sont lésés depuis plus longtemps.

Notons aussi la rareté des Bacilles de Koch dans les altérations tuberculeuses des séreuses articulai-

res: dans les tumeurs blanches du genou et de la hanche, Schuchardt et Krause (184 *bis*) n'ont trouvé des bacilles que dans environ deux cas sur cinq, et encore leur fallait-il souvent examiner 20 ou 30 coupes d'une même pièce pour en découvrir un ou deux.

Dans beaucoup de produits pathologiques, il est classique d'admettre que les Bacilles de Koch sont presque toujours très rares, notamment dans le pus des abcès ossifluents et des abcès froids. Néanmoins il est probable que la présence de Bacilles de Koch en petit nombre est fréquente dans ces produits, car Marius Mozer (155), qui a recherché avec grand soin cette forme du parasite de la tuberculose dans des pus tuberculeux de gommés, d'ostéites, de tumeurs blanches, soignées à l'hôpital maritime de Berck, a pu, après homogénéisation à la soude suivant le procédé de Bezançon et Philibert et centrifugation, révéler dans 79 cas sur 84 (94 % des cas) des Bacilles de Koch bien caractérisés quoique le plus souvent granuleux.

La présence de Bacilles de Koch dans le sang circulant, la bacillémie est considérée comme très rare. On admet habituellement que le cas se présente surtout dans les formes aiguës de la tuberculose et que les bacilles ne se multiplient pas dans le torrent circulatoire. Cependant Cornil et Babès (77) signalent la présence fréquente, au niveau des parois vasculaires, de tubercules bacillifères qui peuvent pénétrer jusqu'à la tunique interne, en sorte qu'on peut se demander si les Bacilles de Koch sont aussi rares

dans le sang qu'on le dit généralement. Au cours de ces dernières années, un grand nombre d'auteurs, surtout en Allemagne, ont publié des observations tendant à prouver que la forme bacillaire acido-résistante se rencontre souvent dans le sang des malades atteints de tuberculose; d'après Calmette (73), ces attestations ne sont pas toujours à l'abri de la critique. Toutefois comme la présence de Bacilles de Koch dans le torrent circulatoire a été constatée par des auteurs qui, comme Bezançon, Grifon et Philibert (61), se sont placés dans des conditions d'observation très rigoureuses, l'existence de bâtonnets acido-résistants dans le sang ne laisse plus aujourd'hui aucun doute, mais il est très difficile de se faire une idée de la fréquence de la bacillémie.

En somme il semble bien que le Bacille de Koch existe dans la plupart des lésions et des produits tuberculeux. Sa rareté dans un certain nombre de cas pose le problème de sa transformation en une des autres formes décrites chez le parasite de la tuberculose; elle est peut-être due aussi à sa destruction ou aux difficultés, que l'organisme de l'hôte oppose à sa multiplication.

La forme bacillaire acido-résistante dans les cultures

Le Bacille de Koch a été très souvent cultivé et de nombreux milieux favorables à sa croissance ont été préconisés. On peut, sans modifier sensiblement

son aspect morphologique, l'adapter à des conditions physico-chimiques très diverses. Comme certains auteurs attribuent au milieu une influence considérable sur la morphologie du parasite de la tuberculose et même tendent à admettre qu'il existe des milieux qui ne permettent la végétation que de certains stades à l'exclusion du Bacille de Koch, nous croyons utile d'insister quelque peu sur les conditions dans lesquelles *Mycobacterium tuberculosis* végète sous sa forme bacillaire acido-résistante.

**Valeur nutritive des milieux permettant
la végétation du Bacille de Koch.**

On a souvent admis que la forme bacillaire acido-résistante ne végète que sur des milieux riches, rappelant le plus possible le terrain animal. Dans ce but, Koch (129, 130) utilisait le sérum gélatinisé, Martin Ficker (96) a préconisé la gélose à la substance cérébrale, Dorset (89) l'œuf solidifié, Besredka (59) le jaune d'œuf mélangé à du bouillon de viande.

Nocard et Roux (162) ont constaté une action très favorable de la glycérine sur la végétation du Bacille de Koch, et ils ont ajouté de la glycérine au milieu de Koch, créant ainsi le sérum glyciné. Cet exemple a été suivi, et Bezançon et Griffon (60) ont préconisé le sang glyciné et glycosé et la gélose glycinée au jaune d'œuf, A. et F. Lumière (141), des fragments de foie ou de rate de bœuf ou de veau imprégnés de glycérine, Moureau et Gruvel (154), le

suc hépatique ou splénique glycérimé; Petroff (169) a établi son milieu, en ajoutant au milieu à l'œuf de Besredka 3 % de glycérine et en colorant le tout avec une solution alcoolique de violet de gentiane.

Nocard et Roux (162) avaient également constaté que la glycérine ajoutée à la dose de 4 à 6 % à des substances moins proches de l'organisme animal, peut fournir des milieux capables de provoquer un beau développement de formes bacillaires acidorésistantes, et ils avaient préconisé le bouillon glycérimé et la gélose glycérimée; on obtient également des cultures florissantes avec la pomme de terre glycérimée. Ces milieux comptent parmi les plus employés dans la bactériologie courante. Sander (180) a préparé un liquide résiduel de pommes de terre écrasées auquel il ajoutait 4 % de glycérine et qu'il utilisait soit acide, soit neutre.

A propos des milieux à la pomme de terre, nous devons faire remarquer que la pomme de terre, imprégnée de certaines substances provenant de l'organisme des animaux, fournit aussi des milieux très favorables à la multiplication du Bacille de Koch. Le plus intéressant est le milieu bilié de Calmette et Guérin (75), qui a fourni à ces auteurs les bacilles servant à la préparation de leur vaccin BCG. On le prépare ainsi: des fragments de pommes de terre sont immergés dans de la bile humaine ou bovine suivant qu'on veut cultiver des Bacilles humains ou bovins; le tout est porté au bain-marie pendant trois heures à 75°, puis les pommes de terre sont réparties dans des tubes de Roux, dont le fond est

rempli de bile; enfin les tubes sont stérilisés pendant vingt minutes à 120°.

On peut également obtenir des cultures de la forme bacillaire acido-résistante, mais avec une récolte moins abondante, en employant des substances végétales riches en hydrates de carbone, telles que les tranches de pomme de terre non glycérinées étudiées par Pawlowski (165) et par nous-mêmes, les tranches de carotte expérimentées par Sander (180), le bouillon de pomme de terre non neutralisé réalisé par Kimla, Poupé et Vesely (127), Tomaszewski (192), H. Miehé (151).

Le succès de ces cultures nous fait pressentir que la glycérine peut être remplacée par d'autres hydrates de carbone. La question a été étudiée en utilisant des milieux organiques pauvres en hydrates de carbone et des milieux synthétiques.

Le bouillon est un milieu organique qui convient bien dans ces sortes de recherches: Hammerschlag (117), expérimentant avec ce liquide, a montré qu'on peut obtenir des cultures de Bacilles de Koch en remplaçant la glycérine par du glucose, du saccharose, de la dextrine ou du glycogène; Vaillant (194) a réussi à cultiver des bâtonnets acido-résistants sur du bouillon contenant, à la place de glycérine, du glucose, du lévulose, du saccharose, du lactose. Ørskov (163), ensemençant dix souches humaines acido-résistantes sur bouillon glycosé et eau petponée glycosée à 1%, a obtenu une croissance nette de quatre d'entre elles sur ces milieux; dans deux cas les cultures étaient presque uniquement

formées de bacilles acido-résistants, dans un autre de rares formes bacillaires non acido-résistantes apparaissaient parmi les bâtonnets acido-résistants et dans le dernier cas des formes dépourvues d'acido-résistance existaient en grand nombre, sans que jamais la culture arrivât à ne contenir que ces éléments.

Fontès et J. Barbosa da Cunha (101) ont cultivé le parasite de la tuberculose sur le milieu de Sabouraud maltosé, tel qu'il a été préconisé pour l'étude des Champignons des teignes, et sur le milieu de Sabouraud maltosé et glycérimé à 5 %. Ces auteurs ont obtenu dans les deux cas des colonies de Bacilles de Koch. Le développement était vigoureux sur Sabouraud glycérimé, peu abondant dans les tubes sans glycérine. Sur les conseils de notre maître M. le professeur Guiart, nous avons essayé de faire végéter *Mycobacterium tuberculosis* sur Sabouraud maltosé, Sabouraud glycosé, Sabouraud glycosé et glycérimé à 6 %. Comme les auteurs brésiliens nous avons obtenu de maigres colonies de Bacilles de Koch sur Sabouraud maltosé; nous avons eu par contre une récolte abondante de formes bacillaires acido-résistantes sur les deux autres milieux.

Depuis Hippolyte Martin (147), on s'est beaucoup préoccupé de faire végéter le parasite de la tuberculose sur des milieux synthétiques chimiquement définis. De très nombreuses formules ont été préconisées sur lesquelles il nous paraît inutile d'insister, mais nous devons faire remarquer que la plupart de ces milieux contiennent de la glycérine; un certain

nombre d'auteurs comme Sauton (183), Proskauer et Beck (175), P. Armand Delille, Mayer, Schaeffer et Terroine (84) ont soutenu que dans les milieux synthétiques, la glycérine est absolument indispensable au développement de *Mycobacterium tuberculosis*. En réalité dès 1898 Kimla, Poupé et Vesely (127) faisaient remarquer que dans un milieu minéral où la mannite à 3,3 % remplace la glycérine, on obtient un beau développement de bacilles acido-résistants; le fait a d'ailleurs été confirmé récemment par Lobstein (138). D'autre part Hugo Miehe (151) et Lobstein ont pu remplacer avec succès la glycérine par le glycose qui, à part certaines réserves formulées par ce dernier auteur, permet d'obtenir des cultures aussi exubérantes que la glycérine. Lobstein a obtenu des cultures très maigres et dont le développement s'est vite arrêté, en remplaçant la glycérine par de l'erythrite, de la dulcité, de l'arabinose, du lévulose, du galactose, du saccharose, du lactose, du maltose, de l'amidon, de l'inuline, de la dextrine. Dans tous ces cas le parasite a végété sous sa forme bacillaire acido-résistante.

Le Bacille de Koch peut vivre sur des milieux très pauvres en hydrates de carbone: c'est ainsi que Hawthorn (119) a pu cultiver sur eau peptonée, suivant la méthode de Raybaud, des bacilles provenant de cultures homogènes de S. Arloing et P. Courmont (nous aurons à revenir plus loin sur ces cultures) et a constaté que la plupart des éléments végétant dans ce milieu conservaient tous les ca-

ractères du Bacille de Koch. De même Ørskov(163) a pu faire pousser des Bacilles humains de plusieurs souches sur eau peptonée et a remarqué que deux des souches étudiées donnaient des colonies formées de bacilles acido-résistants. Récemment notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (40) sont arrivés à réaliser des cultures sur des milieux encore plus pauvres: ils ont commencé par acclimater plusieurs souches d'abord sur gélose à la pomme de terre, puis sur gélose simple; ils les ont ensuite portées sur des milieux liquides, constitués par de l'eau prélevée au robinet du laboratoire, additionnée de peptones d'origines multiples (de viande, de poisson, d'écrevisse, de moules, de lait, etc.). Les cultures s'étant développées abondamment, les auteurs les ontensemencées dans de l'eau toujours prise au robinet du laboratoire et additionnée de faibles quantités d'acides aminés; ils ont obtenu avec certaines souches, notamment avec les races homogènes de S. Arloing et P. Courmont, des développements abondants en eau additionnée de tryptophane, de leucine, de tyrosine, d'alanine. Repiquant ces cultures en eau ordinaire, les auteurs ont pu encore obtenir un développement intéressant avec la plupart des souches, mais avec fléchissement de la vitalité; même en utilisant l'eau distillée, des colonies, il est vrai très pauvres, apparurent surtout en ensemençant des bacilles issus de la race homogène, mais elles restèrent à peu près improductives à la seconde génération. Dans ces milieux les bacilles gardent leur aci-

do-résistance au début, mais ont tendance à la perdre après un séjour de plusieurs mois dans l'eau. Il est toutefois intéressant de noter que certaines formes non acido-résistantes ont récupéré l'acido-résistance par repiquage dans ce milieu très pauvre.

Enfin, on peut se demander si le parasite de la tuberculose peut vivre lorsqu'il n'a aucun élément nutritif à sa disposition. Pour résoudre ce problème, nous avons porté des colonies de Bacilles de Koch sur des blocs de plâtres stériles enfermés dans des boîtes de Petri comme le font les mycologues pour obtenir la sporulation des Levures, avec la différence que la présence d'eau dans le fond de la boîte n'est pas nécessaire, l'évaporation totale étant inévitable à cause de la durée de l'expérience. Ces boîtes de Petri ont été maintenues à la température du laboratoire, dans une armoire à l'abri de la lumière. Nous nous sommes assuré de la vitalité des colonies desséchées, en les repiquant de temps à autre sur pomme de terre glycérinée; des colonies de la souche humaine H 1036 portées sur plâtre le 20 juin 1927 ont repoussé après environ six mois, exactement après 181 jours. Pour savoir sous quelle forme végétait le parasite pendant son séjour sur bloc de plâtre, nous avons fait de temps à autre des prélèvements; des frottis réalisés les cinquième, dix-septième, cent quatre vingt-unième jour ont montré la présence de Bacilles de Koch. Aucune des autres images observées sur les préparations n'a paru représenter une autre forme du parasite de la tuberculose. Il est donc probable que, à moins

qu'il n'existe des stades vivants invisibles, c'est sous la forme bacillaire acido-résistante que le parasite a vécu à l'état de vie ralentie dans ces conditions défavorables.

Certains auteurs se sont demandés quelle était la réaction du milieu la plus favorable à la multiplication du Bacille de Koch. Dans sa thèse M. le docteur P. Delore (85) a montré que ce microorganisme s'accommode bien des milieux à réaction acide et même les préfère. Avec notre ami M. le docteur Rosette (86, 179), ce savant y voit une analogie entre le parasite de la tuberculose et les Champignons.

Influence de l'âge de la culture.

Certains auteurs pensent que, suivant l'âge des colonies, le parasite de la tuberculose peut apparaître sous des formes diverses. Coppen Jones (76) croit que les Bacilles de Koch ne se rencontrent que dans les régions profondes des cultures végétant sur agar glyciné. De l'examen de coupes histologiques de voiles développés à la surface du bouillon glyciné, Bezançon et Philibert (65) ont conclu que les zones les plus jeunes ne contiennent pas de Bacilles de Koch et que les formes bacillaires sont très rares dans les cultures très anciennes, âgées de plus de 200 jours, qui contiendraient surtout des formes granulaires: la forme bacillaire ne se développerait pas tout de suite après l'ensemencement et disparaîtrait lorsque les cultures atteindraient un certain âge. En réalité personne n'a confirmé l'exis-

tence constante de formes granulaires dans les cultures très âgées, comme le veulent Bezançon et Philibert; dans les coupes de colonies sur pomme de terre glycéinée, que nous avons réalisées sur les conseils de notre maître M. le professeur Guiart, nous avons toujours observé des Bacilles de Koch dans les régions les plus externes du côté du milieu extérieur. Certains auteurs admettent au début de la constitution des colonies l'existence d'éléments non acido-résistants. Le fait est possible, mais il ne paraît pas constant; dans nos coupes de colonies sur pomme de terre glycéinée, nous n'avons pas toujours constaté près de la surface du milieu de formations non acido-résistantes et Reenstierna (176), qui avait l'attention spécialement attirée sur les formes non acido-résistantes du parasite de la tuberculose, n'a observé d'éléments non colorables par le Ziehl que dans les cultures d'une seule des souches qu'il a étudiées.

Influence de l'oxygène

La question de l'influence de l'oxygène sur le Bacille de Koch a été beaucoup discutée et il est classique d'admettre que ce microorganisme est très aérobie. En effet lorsqu'on l'ensemence sur un milieu liquide, notamment sur le bouillon glycéiné, on remarque que ses colonies se développent le plus souvent à la surface du liquide, qu'elles tendent à recouvrir d'une pellicule mince, empiétant sur

les parois du ballon, lorsque toute la surface du liquide est recouverte. Ce développement est particulièrement facile à observer à la surface du liquide qu'on place au-dessous des tranches de pomme de terre dans les tubes de Roux. La pellicule est connue le plus souvent sous le nom de *voile*. Ferran (95) lui a attribué celui de *mycoderme*.

Or, comme le fait remarquer Buc (70, 71), cette propriété ne rappelle en rien les conditions dans lesquelles le Bacille de Koch végète en vie parasitaire, où il se comporte sinon comme un anaérobie, du moins comme un microorganisme aérobie facultatif. Les recherches d'un certain nombre d'auteurs ont montré qu'il est relativement facile d'accoutumer ce microorganisme à végéter *in vitro* en anaérobiose relative; dès 1897, Marpmann (146) a réalisé cette adaptation, en l'ensemencant dans la profondeur de milieux composés d'agar, de glycérine et de phosphate de chaux; mais c'est Buc qui, en 1924, nous a fait connaître avec précision les modalités de la vie anaérobie du Bacille de Koch. Cet auteur a montré que le développement est impossible en anaérobiose absolue, mais qu'il suffit d'une très faible quantité d'oxygène pour permettre la végétation de bâtonnets acido-résistants typiques; en particulier le développement est possible dans les tubes à couches d'huile de vaseline, privés d'air au bain-marie à 100°.

Buc a réussi à cultiver ainsi des bacilles provenant de produits pathologiques divers : liquides de pleurésies séro-fibrineuses et de méningite tubercu-

leuse, épanchements récents de pneumothorax artificiel, sang et organes tuberculeux tels que foie, rate, épiploon de cobayes tuberculisés expérimentalement. Pour les sérosités pleurales, les cultures ont été réalisées dans le liquide pathologique lui-même, acidifié avec une quantité variable, suivant les cas, d'une solution au vingtième de phosphate acide de potasse. Dans les autres cas, l'auteur a employé une eau peptonée glycinée dans laquelle est immergé un fragment de pomme de terre et un mélange à partie égale du milieu à l'albumine à l'œuf de Sacquépée-Delater et d'eau peptonée glycinée à 5% et glycosée à 1 ou 2%. Plusieurs auteurs ont pu adapter à la vie anaérobie des bâtonnets provenant de cultures. Buc (71) y est parvenu en ensemençant des colonies développées sur pomme de terre dans la profondeur de liquides nutritifs riches (bouillon et eau peptonée additionnés de glycérine ou de glycose). La même adaptation a été obtenue sans changement de milieu par Vaudremer (196) en utilisant les bacilles de ses cultures en bouillon Martin et en bouillon de pomme de terre sans glycérine, puis par notre maître M. le professeur F. Arloing collaborant avec M. le professeur agrégé Dufourt (40), en ce qui concerne leurs bâtonnets végétant dans l'eau ordinaire et dans l'eau distillée; les échantillons de race bovine et de race humaine ont montré la même aptitude à vivre en anaérobiose.

Buc (71) et Vaudremer (196) ont remarqué que la croissance des colonies est bien plus lente en

anaérobiose qu'en aérobie ; un développement bien net ne s'aperçoit qu'après quinze jours ou trois semaines de séjour à l'étuve à 38°. Les colonies ont l'aspect habituel. Certaines ont tendance à remonter le long des parois du tube jusqu'à la surface, où elles se développent en voile. Le même processus peut s'observer lorsque, par suite de l'évaporation, des colonies se trouvent portées à la surface du milieu ; lorsque le développement en voile commence, la croissance en profondeur cesse.

D'autres auteurs ont observé une adaptation moins parfaite à la vie anaérobie. C'est ainsi qu'Ærskov (163), au cours de ses essais de cultures de *Bacilles* de Koch sur divers milieux pauvres (eau peptonée à 5 %, bouillon glycosé à 1 %, eau peptonée glycosée, pomme de terre peptonée et pomme de terre avec bouillon), a constaté que les souches, qui s'adaptèrent rapidement à ces milieux sans cesser de végéter sous la forme bacillaire acido-résistante formèrent toujours des colonies dans la profondeur du milieu.

Une adaptation du Bacille de Koch à des conditions d'aération peu intense est représentée par les cultures dites *homogènes*, où le parasite végète librement à l'intérieur de milieux liquides, en produisant un trouble uniforme analogue à celui qu'on observe par exemple dans les cultures du Bacille typhique. Les cultures homogènes ont été obtenues par S. Arloing et P. Courmont (46, 47), en ensemençant dans du bouillon glycérimé des *Bacilles* de

Koch donnant sur pomme de terre glycérinée une membrane grasse et humide et en agitant les ballons tous les jours. Après un certain nombre de passages, les bâtonnets végètent librement, sans qu'il soit nécessaire d'agiter le milieu. Dans ces conditions biologiques le parasite de la tuberculose est très peu modifié et se présente le plus souvent sous sa forme bacillaire acido-résistante. Le fait a été confirmé par Philibert (179) après examen de la race homogène des savants lyonnais et d'une race homogène de Bacilles humains, obtenue en collaboration avec le professeur Bezançon et conservée depuis quatre ans.

Comme nous l'avons vu plus haut, Hawthorn (119), repiquant sur eau peptonée des bacilles homogènes de S. Arloing et P. Courmont, a constaté que dans ces conditions biologiques *Mycobacterium tuberculosis* apparaît surtout sous sa forme bacillaire acido-résistante.

Influence de la température.

Maintenant qu'on admet que les microorganismes parasites des vertébrés à sang froid, dont l'aspect le plus fréquent est la forme bacillaire acido-résistante, ne représentent pas une race de *Mycobacterium tuberculosis*, nous pouvons écrire, avec la plupart des auteurs, que le Bacille de Koch est un microorganisme adapté à la température du corps des animaux à sang chaud. En effet au laboratoire ses cultures ne se développent bien qu'aux environs

de 38° pour la race humaine et la race bovine et aux environs de 40° pour la race aviaire. Toutefois, le Bacille de Koch peut croître entre des températures limites assez éloignées. Calmette (73) prétend que pour la race humaine la croissance est possible entre 30° et 42° et que la race aviaire peut encore se développer à 45°. Nous verrons plus loin que, soumis à de hautes températures, le parasite de la tuberculose se présente le plus souvent sous l'aspect de formes géantes. On peut se demander ce qu'il devient, lorsqu'on le maintient à une température plus basse que celle qu'il est d'usage de considérer comme sa limite inférieure de croissance. Nous avons réalisé quelques expériences dans ce sens. Au cours de l'été 1927, nous avons porté à la température du laboratoire, qui à cette époque de l'année oscille entre 28° et 32°, des cultures de tuberculose humaine de quatre à cinq jours présentant un beau développement de Bacilles de Koch. Ces cultures se sont adaptées à cette température; certaines (souche HA) ont présenté pendant quelque temps des formes géantes sur lesquelles nous aurons à revenir; à l'automne, quand la température du laboratoire est tombée à 15° environ, toutes ne contenaient presque que des Bacilles de Koch. Le 15 octobre 1927 nous avons repiqué sur pomme de terre glycinée quelques-unes de ces cultures et nous avons laissé à la température du laboratoire les tubes ainsi préparés. Deux d'entre eux ensemencés avec la souche H 1036 ont prospéré. Après une faible croissance, le parasite a cessé de

proliférer pendant tout l'hiver ; des prélèvements nous ont montré que ces colonies à l'état de végétation ralentie étaient formées de bacilles acido-résistants. Quand l'été est revenu ramenant une température d'environ 30°, il est apparu des colonies florissantes formées de Bacilles de Koch bien caractérisés, mais en général plutôt courts. Le 7 novembre 1928 nous avons repiqué à nouveau une de ces cultures sur pomme de terre glycérinée et avons assisté depuis à la même évolution.

Action des agents chimiques.

Alors que sous l'influence de quelques agents chimiques, *Mycobacterium tuberculosis* se montre sous des aspects très particuliers, il est intéressant de constater que certains antiseptiques permettent la végétation du parasite sous sa forme bacillaire acido-résistante. C'est ainsi que Gavina (106) a trouvé des Bacilles de Koch dans ses cultures additionnées d'antiseptiques surtout créoline, lusoforme et lusol. De même Wherry (199) a constaté que des cultures réalisées dans des milieux contenant 20 % d'alcool propylique présentaient des bacilles granuleux, mais fortement acido-résistants. Récemment Manceaux (143) a pu accoutumer le parasite de la tuberculose à des milieux contenant jusqu'à 40 % de sulfate de magnésie ; pendant toutes ces expériences, le parasite s'est présenté sous sa forme bacillaire acido-résistante. Enfin Karwacki et Biernacki (125) ont toujours observé des Bacilles de Koch dans leurs cultu-

res de *Mycobacterium tuberculosis* sur des milieux contenant, jusqu'à une dose incompatible avec la croissance, des substances médicamenteuses très diverses qu'il serait trop long d'énumérer ici.

Aspect macroscopique et structure des colonies.

Les cultures du Bacille de Koch ont souvent un aspect assez particulier. Sur les milieux solides, les colonies apparaissent sous la forme de petits mamelons, qui tendent à confluer pour constituer des amas plissés. Certains auteurs ont été frappés de la ressemblance de ces colonies avec celles des Actinomycées. D'après Boudin (69), Hueppe avait fait mention de cette particularité au Congrès de Londres en 1891; Fischel (97) a constaté que des cultures sur peptone agar de tuberculose des mammifères et de tuberculose aviaire sont essentiellement comparables macroscopiquement aux colonies d'actinomycose. Il faut toutefois remarquer que cette particularité ne s'applique pas également à toutes les espèces de Champignons rayonnés. Les cultures sur milieux solides de *Mycobacterium tuberculosis* rappellent certains aspects des colonies d'*Actinomyces bovis* Harz, mais on n'observe jamais le polymorphisme cultural si accusé de ce parasite ni les colonies jaunâtres, rugueuses et souvent épaisses si caractéristiques de l'espèce. Une ressemblance plus marquée paraît exister entre les cultures du parasite de la tuberculose et celles d'*Actinomyces asteroïdes* (Eppinger); Lignières et Spitz

(137) notent que les colonies de *Cohnistreptothrix Israeli* (Kruse) présentent à s'y méprendre l'aspect des cultures de Bacilles tuberculeux. Dans certains cas, les Bacilles de Koch forment sur les milieux solides une membrane grasse et humide; S. Arloing et P. Courmont (46, 47) ont constaté que les bâtonnets de ces colonies peuvent être adaptés à végéter dans les milieux liquides en donnant un trouble homogène; Calmette (73) a remarqué que toutes les cultures développées sur le milieu à la pomme de terre biliée et glycéinée présentent aussi cet aspect.

En ce qui concerne les milieux liquides, Buc (71) a constaté que les colonies développées en profondeur ont un aspect très analogue à celui des cultures sur milieux solides. Nous avons vu que le plus souvent, les Bacilles de Koch ont tendance à coloniser à la surface pour former des voiles, dont l'aspect est celui de pellicules blanchâtres plus ou moins plissées et qui peuvent être comparées aux membranes que constituent sur les milieux liquides les Actinomycées. Comme sur les milieux solides, ces colonies sont plus minces et moins irrégulières que celle d'*Actinomyces bovis*. Nous avons signalé que, dans certains cas, les Bacilles de Koch peuvent végéter isolément dans le liquide en donnant un trouble homogène.

La structure des colonies du parasite de la tuberculose a été étudiée par la méthode des coupes histologiques. Coppen Jones (76), qui le premier s'est

occupé de la question, s'est adressé à des cultures d'environ deux mois sur agar glycérimé; d'après lui, les formes bacillaires ne se rencontreraient que dans la profondeur de la colonie, toute la zone superficielle serait constituée par des formes géantes, ayant l'aspect de filaments parallèles les uns aux autres et s'élevant perpendiculairement à la surface du milieu.

Bezançon et Philibert (63, 65), dans leurs coupes de voiles développés sur bouillon glycérimé, ont observé la structure suivante: la colonie est constituée de deux parties, une région profonde en contact avec le bouillon, où les bâtonnets acido-résistants sont nombreux, et une zone superficielle, où ces éléments sont rares; les bacilles sont soutenus par une charpente non acido-résistante, à laquelle les auteurs ont donné le nom de *substance cyanophile*; nous verrons au chapitre consacré aux formes symplasmes que certains savants ont émis l'hypothèse qu'il s'agit d'une formation vivante. Quoi qu'il en soit, cette charpente est disposée en bandes formant des travées qui se rejoignent en délimitant des aréoles plus ou moins circulaires. Deux bandes parallèles à la surface du liquide limitent la colonie du côté du bouillon de culture et du côté du milieu extérieur. La charpente cyanophile paraît striée longitudinalement et les Bacilles de Koch sont disposés dans les travées parallèlement aux fibrilles.

Cette étude a été reprise par notre maître M. le professeur F. Arloing et ses collaborateurs MM.

A. Dufourt et Malartre (42, 43, 41), en utilisant des cultures sur pomme de terre. Ces savants ont constaté que contrairement à ce qu'on observe chez *Actinomyces bovis*, les colonies du parasite de la tuberculose ne pénètrent pas à l'intérieur des cellules de la pomme de terre ; on observe souvent entre le milieu et la culture une zone intermédiaire se teintant faiblement et de façon diffuse par le bleu de méthylène et ne renfermant pas de formes bacillaires. Contre cette bande se rencontrent des îlots que la méthode de Ziehl colore en violâtre et qui paraissent formés de bâtonnets faiblement acido-résistants. En se rapprochant de la zone superficielle on voit apparaître des bacilles nettement acido-résistants.

Sur le conseil de notre maître M. le professeur Guiart, nous avons repris à nouveau la question ; les cultures sur pomme de terre glycélinée nous ont en général fourni de meilleures préparations que les cultures sur gélose. Nos observations ont porté sur des colonies de race humaine âgées de 8, 25, 74 et 157 jours ; les coupes ont été colorées au Ziehl, au Gram et à l'hématoxyline ferrique suivant la méthode de Heidenhain. Comme notre maître M. le professeur F. Arloing et ses collaborateurs, nous avons constaté que les colonies de *Mycobacterium tuberculosis* ne pénètrent pas à l'intérieur des cellules de la pomme de terre. Quoique l'observation soit rendue très difficile du fait que le rasoir déplace souvent les colonies, il semble bien qu'il existe une bande étroite d'une substance, que nos méthodes

n'ont pas colorée, entre les cellules les plus superficielles de la pomme de terre et la zone la plus profonde de la culture. Les formes bacillaires paraissent se grouper en amas compacts, séparés par des bandes non colorées. Ces amas présentent les formes les plus diverses ainsi qu'on peut s'en rendre

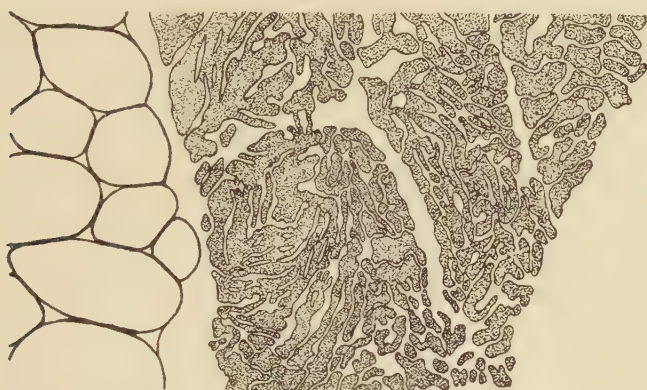


FIG. 1. — Coupe d'une culture de tuberculose humaine (souche H 1036) âgée de 157 jours sur pomme de terre glycinée; coloration au Gram. Grossissement environ 100 (Figure originale).

compte par l'examen de la figure 1. Dans certains cas, plusieurs amas se groupent en îlots plus considérables séparés par des travées plus larges. Nous sommes portés à croire que la substance que nous n'avons pas pu colorer représente une charpente qui donne aux cultures du parasite de la tuberculose leur consistance. Dans les amas les bacilles sont serrés pêle-mêle les uns contre les autres. Il nous est arrivé de remarquer dans la profondeur de certaines colonies quelques îlots peu nombreux de bâ-

tonnets non acido-résistants, mais le plus souvent tous les amas bacillaires, même les plus profonds, nous ont paru constitués par des Bacilles de Koch.

Cet exposé nous montre que le Bacille de Koch est une forme du parasite de la tuberculose capable de végéter, soit en vie ralentie, soit en se multipliant, dans des conditions extrêmement diverses. Il semble bien qu'il représente un des stades les plus fréquents de *Mycobacterium tuberculosis*.

MORPHOLOGIE DE LA FORME BACILLAIRE ACIDO-RÉSISTANTE

Cet important chapitre comportera trois parties principales : dans l'une d'elles nous décrirons l'aspect extérieur du Bacille de Koch, dans une seconde nous étudierons ses propriétés tinctoriales et, dans la dernière, de beaucoup la plus étendue, nous essayerons d'exposer ce que nous savons aujourd'hui de la structure de ce microorganisme.

Aspect microscopique

Koch (129, 130) a décrit le Bacille qui porte son nom comme apparaissant sur les préparations non colorées sous la forme d'un bâtonnet court, élancé, sans mouvements propres. Cet aspect a été retrouvé par la plupart des observateurs, mais nous devons ajouter que les caractères morphologiques de ce

microorganisme sont souvent influencés par la composition chimique des milieux artificiels, dans lesquels on le cultive. Des variations peuvent aussi s'observer suivant que les bacilles proviennent de lésions anciennes ou récentes, de tuberculoses évolutives ou en voie de guérison. Si la largeur varie très peu et reste toujours voisine de $0\text{ }\mu,3$, la longueur, elle, est variable; les formes les plus fréquentes ont 3 à $4\text{ }\mu$, certaines ne mesurent qu' $1\text{ }\mu$, d'autres sont beaucoup plus longues, mais il est difficile de préciser, à cause des transitions insensibles qui existent entre le Bacille de Koch et les formes géantes dont nous occuperons plus tard. Metchnikoff (149) qui le premier a insisté sur cette particularité a distingué des *formes naines* en cocci, des *formes ovoïdes* en lancette et enfin des *formes géantes*.

Hugo Miehe (151) a constaté que les formes coccobacillaires peuvent apparaître à la suite d'une division active des bacilles moyens, et la plupart des auteurs ont noté que les bâtonnets sont courts dans les cultures jeunes. Certaines souches paraissent végéter à peu près exclusivement sous la forme courte; beaucoup d'auteurs insistent sur la brièveté du Bacille bovin. Mais des cultures ne contenant que des individus courts peuvent être obtenues avec d'autres races, et Straus (188) a observé une souche à formes naines de Bacilles aviaires.

Certaines circonstances favorisent le développement de formes bacillaires relativement longues, la plupart des auteurs notent que les bacilles s'allongent quand les colonies vieillissent; Calmette et

Guérin (75) ont constaté que les éléments de leurs cultures sur milieu bilié sont plutôt longs et grêles.

Le Bacille de Koch a l'aspect d'un bâtonnet à ex-

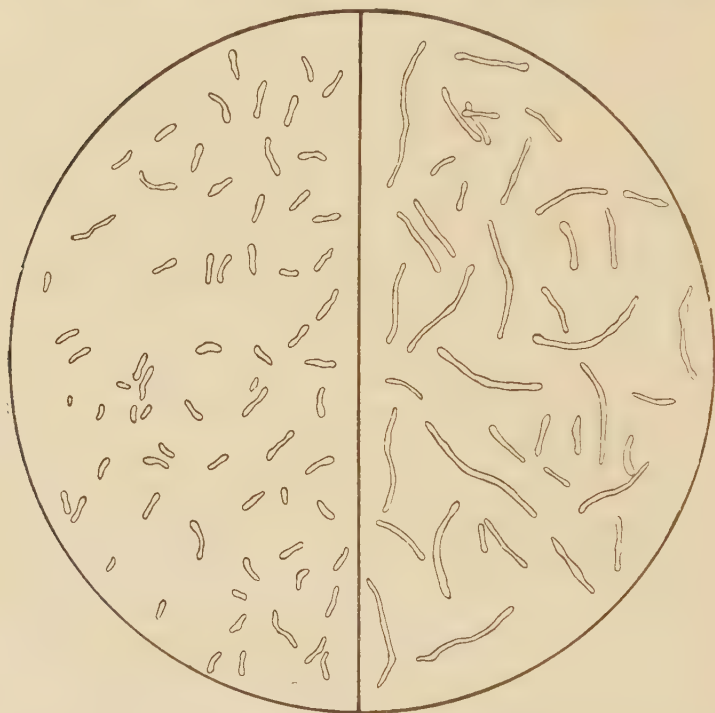


FIG. 2. — Aspect microscopique du Bacille de Koch ; à gauche Bacilles bovins ; à droite Bacilles humains (en partie d'après Calmette).

trémities arrondies. Il est rarement tout à fait droit, et Hugo Miehe (151) insiste sur le fait que son image rappelle celle d'une ligne tracée à la main. Straus (188) avait déjà fait remarquer que les Bacilles de Koch sont souvent un peu incurvés et paraissent parfois comme brisés. D'autre part, Hugo Miehe si-

gnale que l'épaisseur n'est pas absolument la même sur toute la longueur du bâtonnet ; certains auteurs comme Nakanishi (158) et Wherry (199) ont observé des bacilles dont les extrémités sont légèrement épaissies.

Propriétés tinctoriales

Lorsqu'il a été préalablement fixé, le Bacille de Koch présente des propriétés tinctoriales remarquables. L'une d'entre elles domine toute son histoire. C'est sa propriété acido-résistante. Les premiers auteurs qui l'ont observée ont cru qu'elle lui était spéciale et qu'elle permettait de différencier *Mycobacterium tuberculosis* de tous les autres microorganismes ; depuis on a constaté que cette propriété se retrouve au niveau de formations animales et végétales très diverses. Le Bacille de Koch possède aussi l'alcool-résistance et l'alcalino-résistance.

COLORATION PAR LES TEINTURES D'ANILINE

La forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose se colore relativement difficilement par les couleurs d'aniline basiques et acides, qui d'habitude teignent bien les Bactéries. Lichtheim (136), de Giacomi (107), Baumgarten (53), utilisant les couleurs d'aniline basiques, notamment la fuchsine et le violet de gentiane, ont obtenu de bonnes colorations après un séjour de vingt-quatre heures des préparations dans ces teintures. Personnellement nous avons constaté que lorsqu'on emploie le

bleu de méthylène à 1 %, il faut plusieurs minutes pour obtenir une faible coloration bleu pâle. En ce qui concerne les teintures d'aniline acides, nous avons observé que l'éosine colore aussi le Bacille de Koch, mais il faut également cinq à dix minutes pour obtenir une teinte rose sensible.

Cette difficulté de colorer la forme la plus fréquente du parasite de la tuberculose a été une des causes de sa découverte relativement tardive. L'emploi d'un mordant rend la coloration plus facile. C'est en mordançant par la potasse que Koch (129) a pu mettre en évidence pour la première fois le Bacille qui porte son nom. Ce savant, faisant agir sur ses préparations pendant vingt-quatre heures une solution alcoolique concentrée de bleu de méthylène alcalinisée par la potasse, colora en bleu son bacille, qu'il put ensuite différencier par la vésuvine des tissus et des microorganismes environnants, cette dernière teinture colorant le fond de la préparation en jaune brun.

L'ALCOOLO-RÉSISTANCE

L'alcoolo-résistance est la propriété des formations organiques qui, colorées par une teinture d'aniline, résistent à la décoloration par l'alcool absolu. Dans la pratique bactériologique, il est rarement utile de mettre en évidence chez le Bacille de Koch cette propriété isolée; les procédés généralement usités à cet effet renforcent l'action de l'alcool par celle de l'acétone.

Citons tout d'abord le procédé de Gram; cette méthode présente un certain intérêt, parce qu'elle donne des images assez particulières et parce que, légèrement modifiée, elle a donné naissance aux procédés de Much, qui ont fait couler beaucoup d'encre. Le Bacille de Koch reste coloré par la méthode de Gram. A vrai dire, pour obtenir une bonne coloration, il faut effectuer un Gram renforcé, c'est-à-dire traiter les préparations pendant quelques minutes par le violet de gentiane phéniqué, ou bien par un séjour prolongé dans une solution anilinée de violet de gentiane, comme l'a réalisé Gram lui-même (111); il faut ensuite faire agir la solution de Lugol pendant plusieurs minutes ou bien trois fois de suite une minute en éliminant l'excès de liquide après chaque temps. On traite enfin jusqu'à décoloration soit par l'alcool absolu, soit par le liquide de Gram, mélange à parties égales d'alcool absolu et d'acétone. Les bacilles apparaissent ainsi colorés en violet-noir; le plus souvent ils sont représentés par des séries de points alignés.

Signalons ensuite une méthode récente qui met en évidence la résistance à la décoloration par l'alcool et par l'acétone. Ce procédé dû à V. Burke et Mary Dunning (72) consiste à colorer à chaud les préparations pendant deux minutes au moins par la fuchsine phéniquée et à décolorer par l'acétone ou par le liquide de Gram additionné de trois fois son poids d'acétone. Cette méthode a l'intérêt de colorer aussi bien les Bacilles acido-résistants que les spores des Bactéries.

Un troisième procédé est souvent utilisé pour colorer les coupes. C'est le procédé de Kühne, vulgarisé par Borrel (68), excellente méthode de diagnostic, lorsqu'il n'y a pas possibilité de confusion avec les autres espèces acido-résistantes. Les préparations sont colorées à la fuchsine phéniquée, soit à froid pendant dix à quinze minutes, soit à chaud pendant deux ou trois minutes. On fait ensuite agir pendant quelques secondes l'aniline chlorhydrique, qui impressionne diversement les éléments et semble renforcer l'alcool-résistance du Bacille de Koch, puis on décolore par l'alcool absolu et on lave à l'eau. On peut si l'on veut effectuer une coloration de contraste avec un bleu quelconque. Les Bacilles de Koch restent seuls colorés en rouge. Cette méthode offre l'intérêt d'être presque identique à celle de Moeller pour la coloration des spores des Bactéries. Elle n'en diffère que par l'absence du premier temps, que représente le séjour de la préparation fixée dans une solution aqueuse d'acide chromique à 5 %.

La méthode de Moeller a d'ailleurs été employée pour la coloration du Bacille de Koch, notamment par Minder (153) sur des Bacilles aviaires. Cet auteur a constaté que ce procédé donne des images analogues à celles que l'on obtient en utilisant la méthode bien connue de Ziehl-Neelsen, sur laquelle nous nous étendrons plus loin. Nos essais de coloration de Bacilles humains en utilisant le procédé de Moeller ont confirmé les vues du médecin de Zürich.

La coexistence de l'alcool-résistance et de l'acido-résistance présente un très grand intérêt pour différencier le Bacille de Koch de certaines autres espèces acido-résistantes. C'est pourquoi les méthodes de coloration qui ont surtout un but diagnostique font intervenir à la fois les acides et l'alcool.

L'ACIDO-RÉSISTANCE

Pour distinguer le Bacille de Koch des autres microorganismes bacillaires, les bactériologistes utilisent le plus souvent les procédés qui mettent en évidence l'acido-résistance, qu'il est assez rare de rencontrer chez les végétaux inférieurs. Les formations organiques qui possèdent cette propriété se colorent difficilement par les teintures d'aniline, mais une fois colorées, elles ont le pouvoir de retenir énergiquement la matière colorante, notamment lorsqu'on les traite par un acide. Le Bacille de Koch présente ces caractères. Il est *acido-résistant*, suivant le terme aujourd'hui classique, créé par M. le professeur Paul Courmont collaborant avec Potet (79), pour remplacer l'ancien terme très impropre d'*acidophile*; en traduisant en français les expressions étrangères si heureuses de *säurefest* et d'*acid-fast*.

Toute méthode de coloration mettant en évidence l'acido-résistance comprend en principe trois temps :

1^o Surcoloration par une teinture d'aniline avec le concours d'un mordant ;

2° Décoloration suivant les cas par un acide ou par un acide et l'alcool ;

3° Recoloration du fond avec une teinture de contraste.

De grands lavages à l'eau sont effectués à la suite de chacun de ces temps.

La méthode d'Ehrlich (92), publiée dès 1882, recommande comme teinture de surcoloration soit la fuchsine, soit le violet de gentiane et comme mordant l'huile d'aniline. On fait agir en même temps mordant et teinture en utilisant la formule suivante :

Solution aqueuse à 5 % d'huile d'aniline. . .	10 cm ³
Alcool absolu	1 cm ³
Solution alcoolique concentrée de fuchsine	
' ou de violet de gentiane	1 cm ³

Cette solution instable ne peut être employée que préparée extemporanément. La surcoloration est obtenue par un séjour dans le liquide ci-dessus d'une demi-heure, à froid, ou de cinq minutes, à chaud. La décoloration est réalisée en faisant agir pendant deux minutes une solution aqueuse d'acide azotique au tiers. La coloration du fond peut s'effectuer avec une teinture d'aniline de contraste quelconque. Suivant la teinture de surcoloration employée, les bâtonnets apparaissent colorés en rouge ou en violet. Souvent le colorant teint uniformément le corps des bacilles, d'autres fois ces derniers apparaissent granuleux. Ce procédé, qui permet une coloration beaucoup plus rapide que la méthode de Koch a été très employé pendant un certain temps.

Mais il offre les inconvénients de nécessiter la préparation de la solution teinture-mordant au moment de chaque examen et de ne pas permettre de différencier le Bacille de Koch des autres Bacilles acido-résistants. Aussi est-il à peu près abandonné aujourd'hui.

Les méthodes usitées à l'heure actuelle font presque toutes intervenir une décoloration par un acide et une décoloration par l'alcool. La plus connue est celle de Ziehl-Neelsen (159). Dans ce procédé la teinture de surcoloration est la fuchsine, le mordant l'acide phénique. Comme pour la méthode d'Ehrlich, on fait agir simultanément la teinture et le mordant en utilisant la solution suivante, connue sous le nom de liquide de Ziehl, qui se conserve longtemps sans s'altérer :

Fuchsine	1 gramme
Acide phénique neigeux	5 grammes
Alcool absolu.	10 cm ³
Eau distillée.	100 cm ³

Le plus souvent la surcoloration est réalisée à chaud pendant dix minutes. La décoloration est effectuée par l'acide azotique au tiers pendant deux minutes, puis après lavage à l'eau par l'alcool absolu pendant cinq minutes. La coloration de contraste est réalisée à l'aide d'un bleu quelconque. Les Bacilles de Koch ressortent ainsi en rouge sur le fond bleu, soit colorés uniformément, soit granuleux, comme dans le cas de la méthode d'Ehrlich.

De ces procédés dérivent un très grand nombre de méthodes qui diffèrent par la teinture de surco-

loration employée (la fuchsine est bien plus souvent préconisée que les violets, qui résistent avec moins d'énergie à la décoloration par les acides), par le choix du mordant (bien que l'acide phénique indiqué par Ziehl, 201, ait des partisans très nombreux), par l'acide utilisé pour la décoloration. Quelques procédés effectuent en même temps la décoloration par l'acide et l'alcool par l'emploi d'une solution alcoolique d'un acide. Certains même permettent de réaliser simultanément la décoloration soit par un acide, soit par un acide et l'alcool ainsi que la recoloration du fond.

Nous devons enfin signaler les procédés de Much (156), qui dérivent de la méthode de Gram et mettent en évidence, en même temps que l'acido-résistance, la résistance au réactif de Gram. Le plus connu consiste à colorer les préparations, au violet de méthyle BN phéniqué pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures à l'étuve à 37°, à traiter ensuite par la solution iodo-iodurée pendant un temps variant entre une et cinq minutes, puis à différencier par les acides (acide azotique à 5% une minute, acide chlorhydrique à 3% dix secondes) et enfin à faire agir jusqu'à décoloration l'alcool-acétone. Comme par la méthode de Gram, les bacilles sont colorés en violet noir et sont souvent représentés par des séries de granules alignés.

Causes de l'acido-résistance.

On a beaucoup discuté et on discute encore beaucoup sur les raisons de l'acido-résistance. Deux travaux importants, parus au cours de ces dernières années, semblent avoir mis au point la question ; ce sont le mémoire de Goris et Liot (1920) (109) et la thèse de Lobstein (1922) (138). Presque tout ce qui va suivre est emprunté à ces ouvrages, auxquels nous renvoyons le lecteur pour de plus amples informations et pour les indications bibliographiques qu'il ne trouvera pas ici.

Cet exposé sera divisé en trois parties principales correspondant aux trois questions qui viennent immédiatement à l'esprit :

1^o Quelles sont les substances chimiques capables de conférer au Bacille de Koch l'acido-résistance ?

2^o Quelles sont les propriétés physiques qui peuvent expliquer l'acido-résistance ?

3^o Quels sont les constituants cytologiques qui interviennent dans le phénomène de l'acido-résistance ?

Substances chimiques qui confèrent au Bacille de Koch l'acido-résistance. — La composition chimique du Bacille de Koch a été très souvent étudiée. Toutes les recherches réalisées dans ce sens ont montré que la principale caractéristique à ce point de vue de la forme bacillaire acido-résistante est sa ri-

chesse en matières grasses. Il a donc paru naturel à certains auteurs d'attribuer la propriété acido-résistante à ces substances. Pour le vérifier plusieurs méthodes ont été utilisées.

Quelques expérimentateurs, employant divers dissolvants des graisses, ont recherché si les Bacilles de Koch dégraissés conservent l'acido-résistance. Klebs (128 *bis*), Koch (130 *bis*), Vallée, Babès et Cantacuzène, Goris et Liot (109), Lobstein (138) ont constaté que, soumis à ces agents, les Bacilles de Koch perdent complètement l'acido-résistance. Toutefois, Ciaccio, Camus et Pagniez, Bezançon et Philibert (62 *bis*), Auclair et Paris prétendent que les bâtonnets dégraissés résistent encore à la décoloration par les acides. Lobstein (138) pense que ces résultats sont dus à un défaut de technique, les bacilles étudiés n'étant pas entièrement débarrassés de leurs matières grasses. D'autres expérimentateurs à l'instar de Bienstock (66) ont vérifié le fait en constatant que si on cultive des Bactéries non acido-résistantes sur des milieux riches en graisses, ces dernières deviennent acido-résistantes. Nous étudierons cette question à propos de la valeur systématique de l'acido-résistance.

Ces expériences tendraient à prouver que ce sont les matières grasses du Bacille de Koch qui lui confèrent sa principale propriété. Mais Jacobson (124), Ciaccio, Camus et Pagniez font à cette théorie l'objection que les graisses neutres ne possèdent pas ou possèdent à peine l'acido-résistance, et Grimme conclut de ses recherches sur le Bacille de la Thi-

mothée que les matières grasses ne sont pas en cause.

On s'est demandé s'il ne faudrait pas chercher dans les acides gras la cause de l'acido-résistance. D'après Ciaccio, Camus et Pagniez, Goris et Liot (109), Lobstein (138), les acides gras (oléique, palmitique, stéarique, etc.) présentent nettement l'acido-résistance, et Goris et Liot font remarquer que les acides gras solides sont plus acido-résistants que les acides gras liquides. Ces substances existent-elles en quantité suffisante dans le Bacille de Koch pour intervenir seules ? Le fait paraît douteux. En effet, Kresling évalue leur proportion à 14 %, et tout récemment Petit (167), utilisant le procédé de coloration de Fischler, n'a pas pu mettre en évidence des acides gras figurés : « S'ils existent, dit-il, ils se trouvent à l'état diffus dans les cellules ».

D'autre part on a remarqué que certaines graisses sont particulièrement acido-résistantes : les recherches de Bulloch et Mac Leod et de Dorset et Emery ont montré en effet que la cholestérine possède cette propriété. Toutefois Goris et Liot ainsi que Lobstein font remarquer que l'acido-résistance de cette substance est faible. Il en serait de même de la lécithine suivant Lobstein, contrairement à l'assertion de Goris et Liot. Mais la cholestérine, qui est admise comme entrant dans la constitution du Bacille de Koch par Kresling, Auclair et Paris, Baudran (52), Fontès (99), n'est pas signalée par Hammerschlag (117) et Panzer. Quant à la lécithine, elle est mentionnée comme constituant du bacille par

Hammerschlag, Kresling, Bulloch et Mac Leod, Baudran, Auclair et Paris ; mais Tamura pense que le phosphatide que ces auteurs ont pris pour de la lécithine n'a pas la constitution chimique de cette substance. Il faut donc admettre comme possible l'explication de l'acido-résistance par la présence de ces graisses, mais dans une faible mesure.

D'autres auteurs ont voulu faire intervenir la cellulose, et Schumowski (186) invoque cette substance seule comme agent de l'acido-résistance. Mais la cellulose n'est pas acido-résistante. Quelques coupes pratiquées notamment dans la tige d'*Equisetum vulgare* et colorées au Ziehl nous ont montré que les parois cellulosiques des éléments du parenchyme des plantes vasculaires sont décolorés. Hammerschlag (117) croit que l'acido-résistance est due à un complexe albumino-cellulosique.

Sous prétexte que les œufs de *Tænia* à enveloppe chitineuse sont acido-résistants, Helbing (121) attribue la propriété qui nous occupe à la présence de chitine. Ruppel partage cette opinion, « d'autant que la chitine est trouvée chez les Champignons ». La preuve de la présence de ce corps chez le Bacille de Koch n'a pas été faite d'une façon définitive. Tout ce qu'on peut dire à ce sujet c'est que par action de la lessive de soude à chaud, Weyl (197), a pu isoler une substance soluble seulement dans l'acide sulfurique concentré et qui se rapprocherait de la chitine.

Bulloch et Mac Leod, Dorset et Emery, Fontès (99), Tamura indiquent comme jouissant spéciale-

ment, sinon exclusivement, de propriétés acido-résistantes une substance à fonction alcool qui existe à l'état libre dans le bacille et qui provient de la saponification des matières grasses. Cette substance a été isolée par Tamura, qui lui a donné le nom de mykol. Elle est réellement très fortement acido-résistante d'après Goris et Liot. Les auteurs ne disent pas si cet alcool existe en quantités importantes dans le Bacille de Koch.

Enfin il nous faut signaler des substances invoquées comme expliquant l'acido-résistance, mais que leurs auteurs n'ont pas définies chimiquement. Dans cet ordre d'idées, signalons l'opinion de Deycke Pacha et Reschad Bey, qui, par analogie avec ce qu'ils ont observé chez le Bacille de Hansen, attribuent l'acido-résistance à un corps spécial, la « nastine ». Ce corps acquerrait cette propriété en présence des acides gras du protoplasma. Mentionnons aussi l'hypothèse de Grimme, qui croit à l'existence dans le protoplasma du bâtonnet d'une substance spéciale, qui se combinerait aux colorants d'aniline et notamment à la fuchsine pour donner naissance à un corps inattaquable aux acides.

De l'ensemble de ces travaux, il apparaît que l'acido-résistance est due probablement à un certain nombre de substances. Il ne semble pas toutefois qu'il faille, comme le pensent Auclair et Paris, faire intervenir tous les constituants du bacille; cette conception paraît due à une erreur d'interprétation. Nous croyons donc avec les auteurs modernes que l'acido-résistance a pour supports les ma-

tières grasses et les acides gras libres, le mykol, peut-être la cholestérine, et même la lécithine.

Propriétés physiques susceptibles d'expliquer l'acido-résistance. — Les anciens auteurs pensaient que l'acido-résistance est surtout une propriété physique. Ehrlich (92) croyait que le Bacille de Koch possédait une gaine qui ne pouvait être traversée que très lentement et très difficilement par les agents chimiques extérieurs et en particulier par les acides. Donc tout bacille, dont l'enveloppe était rendue perméable aux matières colorantes, grâce à l'emploi d'un mordant, gardait sa couleur sous l'action des acides, parce que ces derniers n'arrivaient pas ou arrivaient à peine à agir sur la matière colorante protégée par la gaine. Ziehl (202) a combattu cette hypothèse en prouvant la parfaite pénétration du bâtonnet par les acides.

Fischer et Pappenheim, eux aussi, admettent que l'acido-résistance est un phénomène d'ordre physique, et ils pensent que la coloration du Bacille de Koch est en rapport avec le pouvoir d'absorption du protoplasma.

On peut faire à ces explications quelques objections: notons d'abord que Grimme, qui, comme nous l'avons vu, a étudié le Bacille de la Thimothée, ne croit pas que l'acido-résistance soit due à une propriété physique spéciale du protoplasma à cause de sa sensibilité à l'égard de l'acide chlorhydrique et de son indifférence à l'égard des ferments. D'autre part, comme il existe dans la constitution du

Bacille de Koch des substances chimiques indubitablement acido-résistantes, telles que les acides gras et le mykol, il est hors de doute que les propriétés physiques seules ne suffisent pas à expliquer l'acido-résistance.

Malgré tout, certains faits portent à penser que des propriétés physiques interviennent en même temps que des agents chimiques dans le phénomène qui nous occupe. Il est en effet curieux de constater que toutes les substances, dont l'acido-résistance est indubitable, se trouvent en faible quantité dans le Bacille de Koch. D'autre part, une expérience de Lobstein (138) montre nettement que les constituants chimiques de ce microorganisme interviennent sous un état physique spécial pour lui conférer l'acido-résistance; en effet ce savant a constaté que si on colore par le Ziehl-Neelsen des bacilles longuement broyés dans un broyeur rotatif à billes (broyeur Borrel), seuls les bâtonnets qui ont résisté au broyage apparaissent colorés en rouge, tout le reste prenant la coloration bleue de contraste. Depuis longtemps Auclair et Paris, Benians (58), ont cru devoir faire intervenir un état de condensation spécial des constituants du bacille. Parmi ces substances, il est une catégorie, qui joue un rôle prépondérant dans la biologie du parasite de la tuberculose. Ce sont les matières grasses; or normalement les graisses neutres ne résistent pas à la décoloration par les acides. On peut donc se demander si ce n'est pas à un état

physique spécial de ces graisses qu'il faut attribuer la propriété acido-résistante du Bacille de Koch. Aronson a constaté que les matières grasses de ce microorganisme se trouvent le plus souvent à l'état de cires. Goris et Liot (109) ont montré récemment que les substances cireuses sont acido-résistantes, prouvant ainsi le bien fondé de l'hypothèse précédente.

De l'ensemble de ces considérations, il apparaît que le Bacille de Koch doit son acido-résistance surtout à ses graisses neutres à l'état de lipo-cires et accessoirement aux acides gras, au mykol, à la cholestérine et à la lécithine.

Constituants cytologiques intervenant dans le phénomène de l'acido-résistance. — Les avis sont partagés lorsqu'il s'agit de savoir si la propriété acido-résistante est due à la membrane ou au protoplasma des microorganismes acido-résistants.

Comme nous l'avons déjà signalé, les anciens auteurs croyaient que c'est à sa membrane seule que le Bacille de Koch doit ses propriétés acido-résistantes. Cette opinion soutenue par Ehrlich (92), a été reprise par Marmorek (145) et récemment par un auteur anonyme travaillant aux laboratoires Dilt à Leysin (36). Depuis que Ziehl (202) a montré la parfaite pénétration du bacille par les agents chimiques, il semble bien qu'on ne peut pas attribuer à la membrane seule les propriétés acido-résistantes.

Aronson pense que la matière cireuse, cause de l'acido-résistance, est une sécrétion exsudant à la surface du bacille. Cette hypothèse se heurte à la même objection.

Aujourd'hui la plupart des auteurs pensent que les substances qui confèrent au Bacille de Koch l'acido-résistance sont contenues dans le protoplasma; les recherches récentes d'A. Petit (167), en montrant que les graisses sont uniformément réparties dans le corps bacillaire, sont en faveur de cette conception. Il paraît difficile d'expliquer uniquement par des propriétés de la membrane l'aspect moniliforme que présentent certains bacilles après coloration par l'Ehrlich et le Ziehl, alors que ces images se comprennent parfaitement en admettant que la teinture s'est fixée électivement sur certaines régions du protoplasma. Cette conception est admise par Unna (193), Hammerschlag (117), Grimme, Fischer, Pappenheim, Lobstein (138).

Toutefois il ne semble pas que les recherches de Ziehl (202) aient exclu la membrane comme support de propriétés acido-résistantes. C'est pourquoi nous nous demandons si la membrane n'intervient pas en même temps que le protoplasma dans le phénomène de l'acido-résistance ?

L'ALCALINO-RÉSISTANCE

Dès 1905 M. le professeur Piéry, travaillant en collaboration avec Mandoul (171), avait remarqué qu'il existe à l'intérieur du Bacille de Koch des for-

mations qui paraissent résister plus fortement à la décoloration par les alcalis que le reste du bâtonnet coloré auparavant par la solution de Ziehl. En 1909, Gasis (104) a nettement mis en évidence cette propriété et a basé sur elle une méthode de coloration, que nous ne pouvons pas passer sous silence.

Le colorant recommandé est une solution d'éosine à 5 %, le mordant, le bichlorure de mercure cristallisé. Comme pour les méthodes qui mettent en évidence l'acido-résistance, on fait agir en même temps mordant et teinture, en introduisant dans 5 centimètres cubes de la solution d'éosine un cristal du sel de mercure, qui se dissout à chaud.

L'agent basique de décoloration est représenté par la solution suivante:

Soude caustique.	0 gr. 5
Iodure de potassium.	1 gr.
Alcool à 50°.	110 cm ³

Faire agir pendant une ou deux minutes sur la préparation fixée la solution mercurique d'éosine; laver à l'eau; traiter par la solution de soude, puis par l'alcool. Après lavage à l'eau, on peut réaliser une coloration de contraste au bleu de méthylène.

Les Bacilles de Koch apparaissent en rouge clair sur le fond bleu de la préparation.

Gasis croit que l'alcalino-résistance n'est pas imputable à la membrane cireuse du bacille, mais aux substances riches en protéines et surtout aux nucléines du protoplasma.

Beaucoup d'autres procédés ont été préconisés pour colorer le Bacille de Koch, mais ils ont surtout pour but de mettre en évidence certains détails de son organisation interne. Nous signalerons un certain nombre d'entre eux dans les pages consacrées à sa structure.

STRUCTURE DU BACILLE DE KOCH

Comme pour tous les organismes, la structure du Bacille de Koch doit être étudiée chez le parasite vivant, puis sur des préparations fixées et colorées. En ce qui concerne les aspects observés après coloration, nous croyons devoir exposer séparément les détails de structure qu'ont observés les bactériologistes, en utilisant les procédés usités dans la pratique courante et les images qu'ont pu révéler les cytologistes en s'adressant aux méthodes électives des divers constituants cellulaires. Bien que la plupart des observations qui suivent se rapportent à la forme bacillaire acido-résistante, nous ferons parfois appel à d'autres stades et en particulier aux formes géantes pour nous aider à comprendre certains détails.

ETUDE VITALE DU BACILLE DE KOCH

L'examen du Bacille de Koch vivant fournit quelques indications intéressantes sur la structure de ce microorganisme.

ASPECT DU BACILLE DE KOCH NON COLORÉ

Koch (130) a décrit le Bacille qui porte son nom vivant et non coloré, en disant qu'il a la forme d'un bâtonnet court, élancé, sans mouvements propres, contenant des granules fortement réfringents. Wherry (199) a donné une description analogue et nous-mêmes avons constaté le même aspect au cours de nombreux examens.

Nakanishi (158) et Fontès (100) ont signalé l'absence de cloisons à l'intérieur du Bacille de Koch. Il semble bien, comme l'affirme H. Miehe (151) qu'il s'agit d'un organisme unicellulaire, comparable aux formes bacillaires unicellulaires des Bactéries en bâtonnet. Nous sommes assez surpris que Fontès (100) soit porté à regarder le Bacille de Koch comme un organisme colonial.

ETUDE DU BACILLE DE KOCH A L'AIDE DES COLORATIONS VITALES

On donne le nom de *colorant vital* à un colorant susceptible de teindre certaines formations cellulaires sans tuer l'organisme ou les cellules étudiées. Les colorants vitaux sont en général des teintures très diluées; ils peuvent agir une certaine durée sans porter atteinte à la vitalité de la cellule, mais au bout d'un temps variable ils finissent par la tuer; le même phénomène peut se produire si on augmente la concentration de la teinture utilisée. Dans

ces cas on n'a plus affaire à une *coloration vitale*, mais à une *coloration post-vitale*.

Quelques auteurs ont essayé de colorer vitalemment le Bacille de Koch. Il se peut que des colorations données comme vitales par certains d'entre eux représentent des colorations post-vitales.

Nakanishi (158) a employé pour ses études vitales le bleu de méthylène en solution sursaturée; il versait une goutte du colorant sur une lame porte-objet très propre, l'étalait avec un morceau de papier buvard ou de papier filtre, puis laissait sécher jusqu'à obtenir une teinte bleu de ciel. Sur la lame ainsi préparée l'auteur plaçait une goutte de culture sur milieu liquide du microorganisme à examiner, ou dans le cas de cultures sur milieux solides une émulsion de colonie dans l'eau distillée. En traitant ainsi des Bacilles de Koch provenant de cultures jeunes ayant végété de six à dix jours sur bouillon, sérum sanguin, agar glycérimé, l'auteur a constaté l'aspect suivant (Fig. 3): le corps bacillaire est uniformément coloré en bleu pâle présentant un éclat grasseux; certains individus accusent seulement une coloration bleue plus intense aux deux pôles sans qu'il soit possible de distinguer aucun détail de structure; c'est le cas de la plupart des bacilles des cultures sur milieux liquides; d'autres bâtonnets présentent vers le milieu une granulation en général sphérique, fortement colorée en bleu, le *corpuscule central*. Il peut arriver que cette sphérule présente un aspect en sablier ou soit remplacée par deux petits granules sphériques. L'au-

teur n'a pas cru devoir étudier des individus âgés, car il suppose que l'aspect est le même que chez le Bacille diphtérique qu'il a étudié plus complètement.

La coloration « vitale » de Mas y Magro (148) représente certainement une méthode post-vitale. En effet, les bacilles sont bien colorés à l'état vivant par une solution aqueuse de bleu de méthylène à 1 pour 1000 pendant vingt minutes, mais les préparations sont, avant l'examen, fixées par la chaleur (une demi-heure à 120°). L'auteur a ainsi constaté que le corps bacillaire est coloré en bleu clair et qu'à son intérieur se détachent en bleu foncé un granule arrondi ou deux, ou même parfois plus, présentant une situation paracentrale ou parapolaire, rarement polaire. La plupart des bâtonnets possèdent deux de ces granules et il y en a peu qui en soient dépourvus.

Fontès (100) a aussi réalisé des colorations vitales du Bacille de Koch à l'aide du bleu de méthylène. Il a constaté que le corps bacillaire reste tout d'abord incolore, et qu'ensuite « on voit les granulations se colorer peu à peu en bleu pâle, puis en un bleu de plus en plus intense ; plus tard ce ne sont pas seulement les granulations qui prennent cette teinte, mais les corps bacillaires tout entiers, dans lesquels la substance qui forme les granulations apparaît alors diffuse et non différenciée ».

Wherry (199) a utilisé au cours de ses observations vitales un grand nombre de colorants fournis par la fabrique Casella Color et Co ; les teintures

suivantes lui ont donné des résultats positifs : bleu de méthylène, bleu de toluidine, vert de méthyle, rouge neutre, cristaux violets, bleu de Nil, magenta, rouge-magenta, thionine. L'auteur mélangeait une émulsion de bacilles avec une goutte de la teinture employée. Ces derniers provenaient de cultures âgées de 20 jours sur milieux additionnés d'alcool propylique. Wherry n'a donné aucune description des images qu'il a observées, mais une figure coloriée représentant des préparations, teintes à l'aide du nouveau bleu de méthylène N de la fabrique Cassella, nous montre des bacilles faiblement teints en bleu pâle avec un à quatre granules rouges disposés longitudinalement ; certains d'entre eux à situation polaire ont un diamètre supérieur à celui du corps bacillaire. La même figure représente aussi des bâtonnets plus fortement teints en bleu et dont les granules sont bleu foncé. L'auteur prétend avoir observé des images analogues, mais avec une coloration de moins en moins intense avec le bleu de toluidine, le vert de méthyle, le rouge neutre, les cristaux violets, le bleu de Nil, le magenta et le rouge-magenta. Avec la thionine Wherry a vu le corps bacillaire se colorer, tandis que des granulations très réfringentes apparaissaient incolores.

Tout récemment Hollande et Mlle Crémieux (122) ont publié une étude assez complète de la question. Le colorant qui leur a donné les meilleurs résultats a été le bleu de Nil. Par contre ils n'ont pas pu colorer vitalement le Bacille de Koch avec le bleu de méthylène, la thionine, le brillant-crésyl bleu, le

rouge neutre et le vert Janus. Les bacilles étudiés provenaient d'une culture homogène de *S. Arloing* et P. Courmont âgée de 4 jours. Une goutte de cette culture était mélangée à égal volume de la solution colorante, qui pour le bleu de Nil était à 0 gr. 20



FIG. 3. — Bacilles de Koch colorés vitalement au bleu de méthylène (d'après Nakamishi).



FIG. 4. — Bacilles de Koch colorés vitalement au bleu de Nil à 0,20 %; liquide de condensation d'une culture âgée de 10 mois de la souche humaine HA sur pomme de terre glycérinée (Orig.).

pour 100. Dans ces conditions, un grand nombre de bâtonnets, mais pas tous, ont présenté des granulations de grandeurs diverses, les unes de petite taille colorées en bleu pâle, les autres plus grosses colorées en bleu foncé; enfin les auteurs ont parfois observé de très petites sphérules incolores. Chez certains bacilles, en général sans granules, la membrane s'est colorée en bleu pâle ou en bleu foncé.

Nous-mêmes avons tenté quelques colorations vitales, en nous adressant à des cultures d'âges divers de nos souches HA et H 1036. Nous avons utilisé des colorants en solution isotonique à 10 % de saccharose. Comme Hollande et Mlle G. Crémieux, nous n'avons pu teindre vitalement le Bacille de

Koch avec le rouge neutre à 1 pour 10.000 ni avec le bleu de méthylène à 1 pour 100.000. Avec le bleu de Nil à 0 gr. 20 pour 100, nous avons pu observer des images intéressantes notamment en examinant des bacilles provenant du liquide de condensation d'une culture de la souche HA âgée de dix mois environ sur pomme de terre glycéinée (Fig. 4). Chez beaucoup d'entre eux, le corps bacillaire paraissait en grande partie incolore, mais présentait des granulations arrondies colorées en bleu foncé, dont le nombre variait de un à quatre. La situation polaire était la plus fréquente, mais nous avons aussi observé des sphérules parapolaires et centrales. Les types les plus fréquents étaient représentés par les bacilles présentant seulement deux granulations polaires entre lesquelles venait souvent s'intercaler une granulation centrale. Sur certains individus, nous avons observé, en plus des granulations bleu foncé, des plages arrondies teintées en bleu pâle et à contours mal définis; leur situation était polaire ou paracentrale. Enfin nous avons remarqué des bâtonnets presque entièrement teints en bleu pâle avec des plages mal définies plus foncées. Il s'agissait peut-être d'individus morts.

Telles sont les données fournies par l'examen du Bacille de Koch à l'aide des colorations vitales. Nous nous trouvons en présence de résultats un peu discordants, qui tiennent peut-être à la confusion faite par certains auteurs entre les procédés vitaux et post-vitaux.

ETUDE DU BACILLE DE KOCH
PAR LES PROCÉDÉS BACTÉRIOLOGIQUES

En colorant le Bacille de Koch fixé par les méthodes, qui permettent de le différencier des autres microorganismes, et notamment par les procédés qui mettent en évidence l'acido-résistance (Ehrlich et Ziehl), les bactériologistes ont constaté que ce bâtonnet présente un aspect particulier.

Déjà Koch (130) et Flügge (98) ont signalé que tous les bacilles ne se colorent pas de la même manière: les uns prennent uniformément la teinte de surcoloration et ont reçu des anciens auteurs le nom de *bacilles homogènes*, on les rencontre dans les cultures jeunes et dans les lésions tuberculeuses récentes. D'autres présentent un aspect granuleux, moniliforme; ils s'observent dans les vieilles cultures et dans les crachats des tuberculeux à la période des cavernes. D'après Vaudremer (196), des artifices de coloration permettent de faire apparaître granuleux tous les bacilles homogènes. L'étude des granulations du Bacille de Koch a fait couler des flots d'encre et on est loin d'être d'accord sur leur signification. Certains auteurs les considèrent comme purement artificielles. Ce serait le cas de Fitschen, Kossel, Momose, Löwenstein, aux dires d'un auteur anonyme, travaillant aux laboratoires Dilt à Leysin (36). On peut se demander, en effet, si, sous l'action des fixateurs ou des colorants, le protoplasme ne se contracte pas en laissant des espaces vides,

représentant les plages incolores. Il est possible aussi qu'il existe chez le Bacille de Koch des régions à affinités tinctoriales diverses. On peut donc distinguer une *substance acido-résistante* représentée par les zones, qui gardent la teinture de surcoloration et une substance que laissent incolore les méthodes électives des formations acido-résistantes, constituant des plages, auxquelles nous attribuons le nom de *plages indifférentes*. Dans la substance acido-résistante, certains artifices permettent de révéler des granulations à réactions chromatiques spéciales, dont nous aurons à dire quelques mots.

PLAGES ACIDO-RÉSISTANTES

Les plages acido-résistantes sont caractérisées par leurs affinités colorantes qui sont, dans les grandes lignes, celles que nous avons exposées en parlant des propriétés tinctoriales du Bacille de Koch.

Koch (130) paraît admettre que la substance acido-résistante correspond aux parties les moins réfringentes du bacille non coloré, et les travaux de Mas y Magro (148) ont montré que cette substance se laisse colorer par sa méthode post-vitale au bleu de méthylène.

Les plages acido-résistantes résistent à la décoloration par les acides et par l'alcool. Ce sont elles qui restent colorées, quand on utilise les méthodes

d'Ehrlich, de Ziehl-Neelsen et les nombreux procédés qui en dérivent.

Comme les méthodes de Kühne et de Moeller donnent des images tout à fait comparables à celles qu'on observe sur des préparations traitées par le Ziehl Neelsen, on peut admettre que ce sont les espaces acido-résistants que différencie l'aniline chlorhydrique. De même il est probable que les plages qui résistent à la décoloration par l'alcool et par l'acétone dans le procédé de V. Burke et Mary Dunning correspondent à nos plages acido-résistantes.

La substance acido-résistante présente dans le Bacille de Koch une répartition sur laquelle il est intéressant de dire quelques mots. Nous avons signalé que les bacilles jeunes se colorent uniformément en rouge ou en violet par les méthodes qui mettent en évidence l'acido-résistance. Ils paraissent donc constitués uniquement par de la substance acido-résistante. Les bâtonnets plus âgés ont un aspect moniliforme et paraissent présenter une succession de plages colorées séparées par des espaces incolores, dont le nombre peut varier de deux à six. Koch (130) admettait que ces zones étaient partout entourées de substance acido-résistante et, sur une de ses figures, que nous reproduisons ici (Fig.5), les plages acido-résistantes ont l'aspect de lentilles biconcaves jointes les unes aux autres par des bandes longitudinales étroites unissant les angles les plus rapprochés de deux plages voisines. En réalité cet aspect n'a pas toujours été signalé, et parfois le bacille apparaît constitué par une série de grains

acido-résistants plus ou moins sphériques, séparés les uns des autres par des espaces incolores, ce qui lui donne l'apparence d'une chaînette de cocci minuscules. D'après Cornet et Meyer dans les pathogenen Mikroorganismen de Kolle et Wassermann (131), cet aspect avait incité Lutz a donner le nom



FIG. 5. — Disposition de la substance acido-résistante dans le Bacille de Koch, d'après Koch (fig. empruntée à J. Courmont).

de *Coccothrix* au genre qui comprend le parasite de la tuberculose et les espèces affines. Vaudremer (196) croit que les plages acido-résistantes ne sont pas homogènes ; pour lui elles se présentent sous forme de sphérules composées de deux demi-cercles séparés par un axe interpolaire ; les axes interpolaires des divers granules acido-résistants d'un même bacille seraient toujours dans le prolongement les uns des autres « comme le sont les axes des perles enfilées en collier ». Quand les cultures vieillissent la séparation des granules en deux demi-cercles semblerait disparaître, sans qu'il soit possible de savoir si le

fait est réel ou si la petitesse des images rend l'axe interpolaire impossible à distinguer. Nous n'avons jamais eu la bonne fortune d'observer cet aspect qui n'est signalé par aucun autre auteur, à notre connaissance, et nous sommes portés à y voir un artefact dû aux fixateurs ou aux colorants.

Toutefois il est réel que la substance acido-résistante n'est pas homogène ; certaines parties, tout en étant acido-résistantes présentent des affinités tinctoriales un peu particulières. On a pu en effet remarquer qu'il existe des régions particulièrement acido-résistantes et des granules que l'iode paraît impressionner d'une manière spéciale ; enfin nous verrons que les granulations cyanophiles de Mas y Magro paraissent être elles aussi des formations acido-résistantes particulières. Nous étudierons séparément ces formations dans les lignes qui vont suivre.

Signification biologique des plages acido-résistantes. — Koch (130), qui a assimilé à des spores bactériennes les plages indifférentes, paraît avoir considéré la substance acido-résistante comme la partie végétative du Bacille qui porte son nom.

D'autres auteurs, comme Vaudremer (196), considèrent les plages acido-résistantes comme des formations reproductrices ; Maffucci (142) les assimile à des spores bactériennes. Nous reviendrons avec quelques détails sur la question lorsque nous nous occuperons de la reproduction du parasite de la tuberculose, mais nous pouvons dire de suite que les

faits ne paraissent pas donner raison à cette conception.

Comme la substance acido-résistante représente la partie la plus importante du bacille et que les recherches modernes ont montré que le protoplasma sert de support à la propriété acido-résistante, il semble qu'on doit considérer cette importante formation comme représentant la partie fondamentale du protoplasma (ce terme pris dans son sens le plus large).

Enfin il convient de signaler la conception sur le rôle physiologique de la substance acido-résistante soutenue autrefois par M. le professeur Piéry, travaillant en collaboration avec Mandoul (171). Ces savants avaient pensé qu'il était possible de se baser sur les variations morphologiques des plages acido-résistantes pour se faire une idée de la forme clinique de la maladie dont *Mycobacterium tuberculosis* est le parasite. Cette opinion, qui équivaut à considérer les plages acido-résistantes comme des supports de la virulence, est à rapprocher de celle de von Behring que nous ferons connaître plus loin. Les recherches modernes ne paraissent pas en faveur de ces conceptions.

LES GRANULATIONS HYPERACIDO-RÉSISTANTES

Depuis longtemps, les bactériologistes ont constaté que les Bacilles de Koch âgés ont tendance à

perdre l'acido-résistance. En 1887, Nocard et Roux (162), colorant par la méthode d'Ehrlich des bâtonnets provenant de vieilles cultures sur milieux glycélinés, ont observé à l'intérieur des plages acido-résistantes des granulations bien plus colorées et paraissant présenter une résistance plus intense à la décoloration par les acides que les régions environnantes. Nous attribuerons à ces formations le nom de *granulations hyperacido-résistantes*. Depuis, ces formations ont été souvent observées sur les préparations colorées par le procédé de Ziehl-Neelsen ; elles tranchent sur le fond rose du bacille par leur teinte vive allant, d'après Wherry (199), du rouge moyen au rouge rubis profond. Coppen Jones (76), puis Wherry ont signalé des granulations d'un rouge noir, et ce dernier auteur a remarqué que cette teinte pouvait être obtenue en prolongeant la coloration de contraste. Wherry a pu aussi par un artifice analogue colorer des granulations hyperacido-résistantes en bleu rougeâtre. Il semble donc qu'outre leur propriété acido-résistante exagérée, ces formations aient des affinités particulières pour le bleu de méthylène.

Une méthode, qui rappelle beaucoup le Ziehl-Neelsen et qui met bien en évidence les granulations hyperacido-résistantes, est celle du docteur Camille Biot, bien étudiée par notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec René Biot (38). Ce procédé consiste à réaliser un Ziehl-Neelsen, puis après décoloration à traiter les préparations par le formol du commerce à 40 volumes

pendant trois minutes au moins. Les bacilles sont ainsi colorés en violet-noir; le fait que les images sont comparables à celles que donne le Ziehl-Neelsen, montre que ce sont les plages acido-résistantes qu'impressionne le formol et qui apparaissent colorées. Dans certains bâtonnets, ce procédé permet de révéler des granulations plus intensément teintées, plus noires, et qui paraissent plus acido-résistantes que les régions environnantes.

Il existe d'autres méthodes colorant électivement les granulations hyperacido-résistantes. C'est ainsi que Babès (77) a recommandé de surcolorer les bacilles à étudier par un séjour de plusieurs jours dans la solution à la fuchsine d'Ehrlich, puis de les décolorer fortement à l'acide et enfin de les colorer de nouveau intensément par le bleu de méthylène. Par ce procédé, les grains hyperacido-résistants sont colorés en rouge vif; les bâtonnets, suivant les cas, sont bleus ou d'un rouge pâle.

D'après Cornil et Babès (77), Ehrlich a observé les mêmes grains, en colorant énergiquement des Bacilles de Koch par la fuchsine anilinée ou phéniquée et en faisant agir ensuite la bisulfite de soude. On décolore ainsi tout le corps bacillaire, sauf quelques granulations qui restent rouges.

Czaplewski (81) a préconisé une bonne méthode permettant de mettre en évidence les granules hyperacido-résistants grâce à une double coloration: il soumet pendant plusieurs heures à chaud des bacilles d'une culture un peu âgée à l'action du liquide de Ziehl, puis il décolore par le bisulfite de soude et

recolore par le bleu de méthylène phéniqué ; les granulations hyperacido-résistantes sont fortement colorées en rouge, et tranchent sur le fond bleu du corps bacillaire.

Un procédé combinant les méthodes de C. Biot et de Czaplewski a été publié par Gavina (106). Il consiste à mordancer les préparations successivement par le chloroforme pendant deux minutes, puis par l'acide chromique à 10 % pendant dix minutes à chaud ; on lave à l'eau et on fait agir le liquide de Ziehl pendant vingt minutes à chaud ; on différencie en traitant par l'alcool, puis après lavage, par le bisulfite de soude à 1 % jusqu'à décoloration complète ; enfin, après un nouveau lavage, on soumet les préparations pendant cinq minutes à l'action du formol à 40 % ; on lave à l'eau et on traite par le bleu de Loeffler pendant cinq minutes à chaud.

Telles sont les méthodes qui mettent en évidence les granules hyperacido-résistants. On peut se demander s'il faut assimiler ces formations aux sphères réfringentes qu'on observe dans les bacilles non colorés, comme le pensent Hawthorn (120) et Wherry (199), ou aux granulations que colorent les méthodes post-vitales, comme l'admet Wherry. Nous aurons à revenir sur la question, mais nous pouvons dire de suite que les faits paraissent donner raison à ces auteurs.

En somme, les granulations hyperacido-résistantes présentent les propriétés suivantes, que ne possède pas la substance acido-résistante environnante : leur acido-résistance est exagérée, elles ont une

tendance particulière à se laisser colorer par le bleu de méthylène, elles sont plus fortement impressionnées par le formol à 40 % et résistent à la décoloration par le bisulfite de soude.

On ne peut pas mettre en évidence des granulations hyperacido-résistantes chez tous les Bacilles de Koch. Il semble que certaines circonstances favorisent leur apparition. Nocard et Roux (162) les avaient observées dans de vieilles cultures sur milieux glycélinés ; elles ont été signalées dans les mêmes conditions par Metchnikoff (149), Babès (77), Coppen Jones (76) ; Schumowski (186) a mentionné des granulations hyperacido-résistantes dans des cultures de troisième génération sur milieux sans albumine de Schweinitz et d'Ouchinski, Hawthorn (120) dans des cultures en eau peptonée de la race homogène de S. Arloing et P. Courmont. Gavina (106) a constaté que l'addition d'antiseptiques tels que créoline, lusoforme et lysol aux milieux de culture favorise l'apparition des granulations hyperacido-résistantes ; Wherry (199) a fait la même constatation en se servant d'alcool propylique. De même certaines espèces de végétaux inférieurs paraissent intervenir favorablement dans ce sens : Gavina a constaté le fait en ce qui concerne le Bacille pyocyanique dans des colonies mixtes de Bacilles de Koch et de cette Bactérie et dans des cultures pures de Bacilles de Koch additionnées de filtrat de colonies de l'agent du pus bleu. Des bâtonnets à granulations hyperacido-résistantes peuvent aussi être

observés en vie parasitaire: Metchnikoff (149) et Coppen Jones (76) en ont signalé dans les crachats et dans les lésions caséeuses, Babès (49) dans d'anciens foyers tuberculeux; Wherry (199) note leur très grande fréquence dans les vieilles cavernes pulmonaires. Nous verrons plus loin que ces granulations ont été souvent signalées chez les formes géantes.

Dans l'ensemble, ces formations paraissent surtout avoir été observées chez des bacilles soumis à des conditions de végétation défectueuses.

Les granulations hyperacido-résistantes sont en général au nombre de un à trois par bacille. Toutefois, ce chiffre peut être dépassé et Wherry a figuré un bâtonnet à cinq granules hyperacido-résistants. Babès (77) pensait que le plus souvent il n'y a qu'un seul grain rond à l'un des pôles; dans les pathogenen Mikroorganismen de Kolle et Wassermann (131), Cornet et Meyer admettent que le cas le plus fréquent est représenté par les bacilles à deux granulations terminales. Quand il y en a trois, il y en a deux aux extrémités et une vers le milieu du corps bacillaire. D'après Nocard et Roux (162), l'augmentation du nombre des granulations hyperacido-résistantes est en rapport avec l'âge des cultures. Leur forme est arrondie ou discoïde; très souvent leur diamètre est plus grand que la largeur du corps bacillaire, de sorte qu'elles font saillie de chaque côté du bâtonnet. Dans certaines circonstances, elles peuvent être libérées. Nous reviendrons su

cette question dans le chapitre consacré aux formes granulaires.

Signification biologique des granulations hyperacido-résistantes. — La signification biologique des granulations hyperacido-résistantes a été assez discutée. Elles ont été souvent comparées à des spores bactériennes, ce qui est assez naturel, étant donné qu'elles présentent avec plus d'intensité que le reste du bacille les propriétés tinctoriales de ces corps reproducteurs et qu'on les observe surtout chez des individus végétant dans des conditions défavorables. Mais si ces affinités ont été signalées par de nombreux auteurs, seuls Gavina (106) et Wherry (199) ont assimilé ces granulations aux spores bactériennes. Nous nous occuperons avec détails de la question à propos de la reproduction du parasite de la tuberculose, mais nous pouvons dire de suite que les faits ne semblent pas autoriser cette assimilation.

Coppen Jones (76) considère les mêmes sphérules comme des organes de résistance.

Metchnikoff (149), tout en émettant l'idée qu'il puisse s'agir de spores, se demande si les granulations hyperacido-résistantes ne représenteraient pas des matières de réserve.

Enfin Babès (49) affirme que ces formations représentent des corpuscules métachromatiques. Nous verrons plus loin que ce savant paraît avoir raison, et nous sommes tentés de considérer ces granulations comme voisines des corpuscules métachromatiques du Bacille diphtérique.

LES GRANULATIONS
ACIDO-RÉSISTANTES IODOPHILES
(GRANULATIONS DE MUCH)

L'existence de granulations acido-résistantes iodophiles chez le Bacille de Koch est nettement prouvée par les images que révèle la méthode I de Kirchensteins (128). Cette technique rappelle assez celle de Spengler (187), modification du procédé de Ziehl-Neelsen par suite de l'emploi d'alcool picrique comme agent décolorant. Kirchensteins recommande de fixer par le ferro-cyanure de potassium; la surcoloration est réalisée à l'aide de la fuchsine phéniquée à chaud. On différencie et on décolore ensuite en faisant agir successivement deux fois de suite une solution alcoolique iodo-iodurée et une solution aqueuse d'acide picrique. Les bacilles sont colorés en rouge; chez les individus jeunes, la teinte est homogène, les bâtonnets des cultures anciennes apparaissent granuleux; mais, au sein de cette substance acido-résistante, l'iode et l'iodure de potassium ont différencié des granulations foncées que nous appellerons *granulations iodophiles* et qui, résistant à la décoloration par l'alcool picrique, sont acido-résistantes.

Nous avons vu plus haut que les méthodes de Much (156) reposent sur la résistance à la décoloration par l'alcool et les acides de formations iodophiles. Ces procédés colorent rarement d'une manière homogène les bacilles, qui apparaissent le plus sou-

vent sous l'aspect de granules alignés. Ces grains à la fois iodophiles et acido-résistants sont de même nature que ceux que révèle la méthode I de Kirchensteins.

Cette considération va nous permettre de répondre à une question qui a fait couler des flots d'encre. Est-ce la même substance que colorent les procédés de Ziehl-Neelsen et de Much ? Much, en imaginant ses méthodes, pensait pouvoir teindre des éléments différents de ceux que révèle le Ziehl-Neelsen et avoir mis en évidence des bacilles qui sont décolorés, lorsqu'on utilise cette dernière méthode. Beaucoup de chercheurs en Allemagne ont cru pouvoir prouver que dans des produits manifestement tuberculeux, puisque tuberculisant l'animal, il existait des bâtonnets colorés par la méthode de Much, alors qu'il était impossible d'en trouver en employant le Ziehl-Neelsen. Mais Bittrolff et Momose (67), Dumarest et Murard (90), notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec Melek (44) n'ont pu déceler par la méthode de Much aucune autre forme que celle que colore le Ziehl et n'ont pu mettre en évidence aucun stade du parasite de la tuberculose colorable par le Much dans les produits tuberculeux ou le Ziehl ne révélait aucun bacille. Babès (49) et Minder (153) admettent que les « granula » de Much sont identiques à certaines granulations colorables par le Ziehl. Les images que révèle la méthode I de Kirchensteins indiquent nettement que le Ziehl colore les granulations de Much, mais il semble que ces granulations ne représentent

qu'une partie de la substance acido-résistante que révèle le Ziehl.

Peut-on assimiler les granulations acido-résistantes iodophiles à des formations colorées par d'autres procédés ? La question est en général assez délicate à résoudre.

Elle se pose en particulier pour les granulations que colore la méthode de Gram. Babès (49) et Stéphanie Rosenblat (178) ont apporté une intéressante contribution à la question, en utilisant des procédés de double coloration faisant agir successivement le Ziehl et le Gram. Ces méthodes consistent à effectuer une coloration par le Ziehl-Neelsen, puis, après décoloration par l'acide azotique au tiers, à réaliser un Gram en faisant agir successivement, pendant deux minutes un violet (violet de gentiane phéniqué ou violet de méthyle de la méthode de Much), puis en insistant, la solution iodo-iodurée de Lugol, et enfin, comme décolorant, l'alcool-acétone ou encore l'huile d'aniline (Babès). Après lavage, on peut si l'on veut terminer par une coloration de contraste au bleu de méthylène, qui a l'avantage de renforcer l'action du Gram. Par ces méthodes, les Bacilles de Koch sont le plus souvent entièrement teints et présentent une succession de grains rouges et de grains violet-noir. Babès et S. Rosenblat pensent que seules des formations acido-résistantes sont susceptibles de prendre le Gram. Nous ferons remarquer toutefois que le traitement par l'acide a précédé la teinture par le violet ; la teinte foncée a donc pu se fixer d'une part sur des forma-

tions acido-résistantes en se superposant en certains points à la teinte rouge primitive, d'autre part sur des plages non acido-résistantes et restées incolores après traitement par le Ziehl. On conçoit qu'il est impossible de distinguer sur les préparations ces deux sortes de formations qui peuvent, l'une et l'autre, être teintées en violet foncé. Les granulations acido-résistantes iodophiles sont donc colorées par le Gram et par les procédés de Babès et de S. Rosenblat, qui en dérivent, mais il n'est pas certain que ces méthodes soient électives et ne colorent que ces formations.

La même observation peut être faite pour les granulations que met en évidence le procédé de Fontès (99), qui donne des images analogues à celles des méthodes précédentes. Il consiste à faire agir à chaud la solution de Ziehl, à laver, puis à effectuer une seconde coloration de quatre à cinq minutes par le crista-violet phéniqué, renforcée par l'action de la solution iodo-iodurée de Lugol, à décolorer ensuite par l'alcool-acétone et enfin après lavage à faire agir le bleu de méthylène. Ce dernier temps n'est pas absolument indispensable ; on peut le supprimer sans grand inconvénient ; Sartory et Bailly (182) préconisent pour l'étude des Actinomycées cette modification sous le nom de procédé de Fontès modifié par Sartory et Lasseur.

On peut se demander si les granulations acido-résistantes iodophiles, qui paraissent plus alcoo'o-résistantes que le reste du bacille, sont plus acido-résistantes que la substance acido-résistante qui les

entoure. A cette question les méthodes bactériologiques n'ont pas donné de réponse, mais la cytologie nous apprendra qu'il est très probable que ces éléments sont identiques aux granulations hyperacido-résistantes, à moins que les deux sortes de sphérules ne représentent des stades d'une même formation. Depuis longtemps Babès (49) avait émis une opinion analogue.

Les granulations acido-résistantes iodophiles paraissent avoir été observées chez la plupart des Bacilles de Koch. Elles semblent résister plus énergiquement que la substance acido-résistante à l'action de certains agents physiques. M. le professeur agrégé Rochaix, en collaboration avec Colin (177), a constaté le fait chez des bâtonnets soumis à l'action des rayons ultra-violets, fournis par la lampe à vapeurs de mercure: chez les individus, traités par la méthode de Much et ayant pris une teinte noirâtre uniforme, le corps bacillaire s'est décoloré au bout de soixante minutes d'irradiation, à l'exclusion des granulations iodophiles. Les bacilles, colorés par le Ziehl-Neelsen, se sont décolorés en un seul temps.

La disposition des granulations acido-résistantes iodophiles varie suivant l'âge des bacilles. Kirchensteins (128) a noté que, chez les individus jeunes, colorés par sa méthode I, il existe une granulation à chacun des pôles et, entre les deux plusieurs grains intermédiaires le long des bords latéraux;

sur les préparations bien réussies, on verrait aussi des filaments ténus unissant deux par deux les corpuscules opposés. Nous reviendrons plus loin sur la signification de ces filaments. Cet aspect ne s'observe pas sur les préparations colorées par le procédé de Much, qui, à ces stades, colore entièrement les bâtonnets en violet et paraît beaucoup moins sensible. Chez les individus plus âgés, l'aspect est très analogue sur les préparations colorées par l'une et l'autre méthode, et les bacilles apparaissent comme une succession de granulations alignées ; à notre connaissance, le nombre des sphérules correspondant à un bacille n'a pas été précisé, peut-être parce que les méthodes de Much ne colorent pas la substance intergranulaire et qu'il est très difficile de se rendre compte des limites du corps bacillaire des individus ainsi traités. Minder (153) fait remarquer que sur des préparations colorées par ce procédé, on observe parfois des granulations de taille inégale très rapprochées et même une grosse granulation accolée à une petite. Nous aurons à revenir sur cet aspect, auquel Fontès (100) attribue une grande importance.

Signification biologique des granulations de Much.

— Comme toutes les granulations que mettent en évidence les procédés bactériologiques, les granulations de Much ont été interprétées de diverses manières. Much (157) les considère en quelque sorte comme des organes reproducteurs. Nous montrerons plus loin qu'il n'en est probablement rien. Kir-

chensteins (128) ne croit pas qu'il puisse s'agir de spores, ni de produits de désintégration ou de dégénérescence du bacille, et il est persuadé qu'il s'agit de corpuscules nucléaires. Enfin, Calmette (73) se demande s'il ne pourrait pas s'agir d'enclaves de nature graisseuse. Nous verrons aussi que ces opinions sont sujettes à caution.

Personnellement, nous sommes persuadés que comme les granulations hyperacido-résistantes, les granulations iodophiles représentent des formations voisines des corpuscules métachromatiques. Nous en donnerons les raisons plus tard, lorsque nous étudierons la structure du Bacille de Koch telle que la révèlent les méthodes cytologiques.

LES GRANULATIONS CYANOPHILES

DE MAS Y MAGRO

Mas y Magro (148) a décrit sous ce nom des corps sphériques qu'il révèle par une méthode très voisine de celle de Ziehl-Neelsen, mais où la recoloration du fond est renforcée par action pendant douze à vingt minutes d'une solution de bleu de méthylène à 1 pour 1000. Les Bacilles de Koch sont ainsi colorés en rouge avec des granulations bleues au nombre de une à trois dont deux se trouvent très souvent aux pôles. D'après l'auteur ces granulations seraient les mêmes que celles qu'il révèle par sa méthode post-vitale. Il est intéressant de constater que des bacilles moniliformes, à grains rouges alternant avec

des plages non colorées, puissent présenter à chacun des pôles une sphérule bleue de dimensions moyennes. Ces granulations sont-elles acido-résistantes ou ont-elles pris la teinture de contraste parce que décolorées par l'acide ? Comme elles présentent une situation très analogue aux granulations hyperacido-résistantes, telles que les révèle par exemple la méthode de C. Biot, et que Wherry (199) a constaté que les mêmes granules ont des affinités spéciales pour le bleu de méthylène, il est très probable que les granulations cyanophiles du savant espagnol sont identiques à nos granulations hyperacido-résistantes. Leur teinte bleue peut s'expliquer par une action suffisamment prolongée du bleu de méthylène. Nous devons donc leur attribuer la même signification biologique. Les corpuscules décrits récemment par Kast (126 *bis*) nous paraissent identiques aux granules de Mas y Magro.

LES GRANULATIONS INDIFFÉRENTES

Sous ce nom, nous désignons les granulations qui ne se laissent pas colorer par les méthodes qui mettent en évidence l'acido-résistance. Les avis sont partagés en ce qui concerne leurs affinités tinctoriales. Les anciens auteurs comme Koch (130) et Flügge (98) pensaient que ce sont des formations qui ne se laissent pas pénétrer par les couleurs d'aniline ; comme ils avaient remarqué que les substances acido-résistantes prennent difficilement les teintures, ils les considéraient comme très acido-résistantes.

L'étude du Bacille de Koch par les procédés de double coloration, faisant agir successivement le Ziehl et le Gram, a modifié les conceptions relatives aux granulations indifférentes. Nous avons vu que ces méthodes, colorent le plus souvent entièrement les bacilles moniliformes, qui se présentent sous l'aspect d'une succession de points rouges et violet foncé. Nous avons vu aussi que Babès (49) et S. Rosenblat (178) considèrent toutes les formations gram-positives comme acido-résistantes. Par contre Foulerton (102) croit que les granulations, que teignent en violet les techniques qui font intervenir le Ziehl et le Gram, ne sont pas acido-résistantes, et correspondent aux plages qui apparaissent incolores lorsqu'on traite les bacilles par le Ziehl seul. Vaudremer (196), lui aussi, semble admettre que ces formations sont dépourvues d'acido-résistance.

Koch (130) croit que les granulations indifférentes sont identiques aux granules très réfringents qu'on observe chez les bacilles non colorés.

Les granulations indifférentes ont été signalées chez des Bacilles de Koch de toutes les provenances, mais seulement chez des individus relativement âgés.

Au point de vue morphologique, notons que ces formations peuvent exister au nombre de deux à six par bacille. D'après Metchnikoff (149) et Copen Jones (76), les granulations indifférentes ne sont pas régulièrement circulaires, mais plutôt biconcaves. Elles sont séparées les unes des autres par des plages acido-résistantes, bien colorées par

l'Ehrlich ou le Ziehl. Koch prétend que les granulations indifférentes sont toujours limitées latéralement par une bande acido-résistante; le fait n'a pas toujours été observé. Vaudremer (196) croit que chacune d'elles se prolonge par des lignes longitudinales allant rejoindre des prolongements semblables des granulations voisines pour constituer un axe interpolaire, qui diviserait les plages acido-résistantes en deux demi-cercles. Comme les bacilles jeunes apparaissent homogènes, il faut admettre que chez eux les granulations indifférentes sont ou très petites ou absentes. Plusieurs auteurs pensent qu'elles grandissent à mesure que le bâtonnet vieillit.

Signification biologique des granulations indifférentes. — Avant d'exposer les idées émises par les auteurs au sujet de la signification biologique des granulations indifférentes, nous devons nous demander s'il existe réellement chez le Bacille de Koch des formations que ne colorent pas les méthodes qui mettent en évidence l'acido-résistance. A notre connaissance, aucun procédé de coloration électif n'a été proposé pour ces granulations. Personnellement, nous n'avons jamais observé de zones absolument incolores après traitement par le Ziehl. Chez des bacilles âgés, nous avons constaté des plages rose pâle, c'est-à-dire encore acido-résistantes, sur lesquelles ressortaient en rouge plus foncé des granulations hyperacido-résistantes. Des espaces pâles semblables ont pu être pris pour des

formations non colorées par le Ziehl. Il se peut aussi que, sous l'action des fixateurs ou des colorants, le protoplasma se contracte et laisse des espaces vides que les teintures n'imprègnent pas et qui ont pu être pris pour des granulations particulières. C'est pourquoi, malgré les assertions des auteurs, qui décrivent sur le même bacille des plages colorées acido-résistantes, des granulations hyperacido-résistantes ou acido-résistantes iodophiles et des plages incolores, nous nous permettons de mettre en doute l'existence des granulations indifférentes.

Comme toutes les formations granulaires du Bacille de Koch, les granulations indifférentes ont été comparées à des spores bactériennes [Koch, 130, Flügge, 98]. Foulerton (102), persuadé de leur non acido-résistance, les a assimilées aux conidies des Actinomycées. Metchnikoff (149), Maffucci (142), Vaudremer (196) ont au contraire soutenu que ces éléments ne pouvaient pas être reproducteurs.

Vaudremer (196) prétend que les granulations indifférentes et les prolongements qu'il leur décrit représentent « le filament du mycélium granulifère » du parasite de la tuberculose. Ainsi que nous le verrons plus loin, l'auteur admet que *Mycobacterium tuberculosis* apparaît au début sous l'aspect d'une formation qu'il nomme « mycélium granulifère », et que nous étudierons dans le chapitre consacré aux *formes symplasmes*. Les granulations indifférentes du Bacille de Koch proviendraient de certaines portions filamenteuses de ces formations,

suivant un processus dont nous dirons quelques mots. On peut, d'après l'auteur, se rendre compte de la réalité du fait « en étudiant les Bacilles tuberculeux qui, poussés dans des milieux appropriés, ont acquis des dimensions géantes. Dans ces conditions les granules sont très éloignés les uns des autres, et l'espace est parcouru par le filament réfringent dont nous parlons ». Cette opinion est insoutenable, car nous montrerons que les formes symplasmes ne représentent probablement pas des formations vivantes.

Reste la conception de l'assimilation des granulations indifférentes à des vacuoles, émise tout d'abord par Metchnikoff (149), soutenue depuis par Coppen Jones (76) et Migula (152). Le seul argument positif en sa faveur est la similitude de l'évolution décrite aux plages indifférentes et celle de l'appareil vacuolaire. S'il existe réellement des granulations indifférentes, c'est peut-être à cette conception qu'il faudrait se rallier.

RÉSUMÉ DE NOS CONNAISSANCES

sur la structure du Bacille de Koch telle que la révèlent les méthodes bactériologiques

D'après ce qui précède, il semble qu'on doit distinguer deux formations principales à l'intérieur du Bacille de Koch.

1^o Une formation acido-résistante constante, qui

paraît représenter la partie essentielle du bâtonnet, c'est-à-dire le protoplasma.

2° A l'intérieur de cette substance et acido-résistants comme elle, des *corpuscules chromophiles* comprenant des granulations qui présentent une acido-résistance exagérée (granulations hyperacido-résistantes), des granulations à la fois acido-résistantes et Gram-résistantes (granulations acido-résistantes iodophiles) et des granulations qui fixent intensément le bleu de méthylène (granules cyanophiles de Mas y Magro). Toutes ces formations paraissent devoir être rapprochées des corpuscules métachromatiques.

L'accord ne paraît pas établi sur les granulations que nous qualifions d'indifférentes; certains auteurs les considèrent comme particulièrement acido-résistantes, d'autres comme dépourvues de cette propriété. Leur existence est douteuse.

ETUDE CYTOLOGIQUE DU BACILLE DE KOCH

Les procédés bactériologiques nous ont fourni des données très imparfaites sur la structure du Bacille de Koch. Nous devons maintenant essayer de reconnaître chez ce microorganisme unicellulaire les constituants que les cytologistes ont reconnu dans toutes les cellules. Les recherches effectuées dans ce sens ont été peu nombreuses. Les causes résident peut-être dans l'extrême petitesse du bacille qui nous occupe et aussi dans les difficultés qu'on éprouve à lui appliquer les méthodes de colorations

cytologiques. Aussi beaucoup de points restent-ils obscurs. Nous prendrons pour guide la thèse récente d'Albert Petit (167). Cet auteur est arrivé à vaincre la résistance qu'oppose aux colorants cytologiques le Bacille de Koch, en éliminant les graisses dont il est surchargé, par des séjours successifs de dix jours dans le chloroforme, dans l'éther, puis dans l'alcool absolu. Cette précaution n'est toutefois pas indispensable pour les colorations à l'hématoxyline ferrique.

Les constituants cytologiques que nous avons à rechercher sont l'appareil nucléaire, le cytoplasme et ses inclusions (appareil mitochondrial ou chondriôme, appareil vacuolaire ou vacuôme, formations graisseuses ou lipôme). Nous terminerons cet exposé en indiquant nos connaissances actuelles sur la membrane du Bacille de Koch.

L'APPAREIL NUCLÉAIRE

Les données que nous possédons sur l'appareil nucléaire du Bacille de Koch sont, à l'heure actuelle, assez réduites.

En 1900 Feinberg (94) a cru découvrir le « noyau » du microorganisme qui nous occupe, en utilisant la méthode de coloration de Romanowski. On sait que cette méthode, ancêtre du procédé de Giemsa si employé aujourd'hui, consiste à faire agir sur la préparation un mélange de bleu de méthylène et d'une solution d'éosine. Comme le colorant de Romanowski habituel colore mal le Bacille de Koch,

l'auteur a réalisé une teinture plus énergique préparée de la manière suivante: des solutions concentrées de bleu de méthylène de 1,5 à 2% ont été alcalinisées et la solution d'éosine dissoute dans ces solutions alcalines pendant plusieurs heures à 80°. De plus, Feinberg a été obligé de faire agir ce colorant pendant plusieurs minutes à 70°; il a ensuite décoloré les préparations pendant vingt-quatre heures par l'alcool absolu. Le bacille est ainsi teint en bleu et présente à son intérieur des corpuscules rouges en forme de virgule, que l'auteur considère comme des formations nucléaires. En général il n'y a qu'un seul de ces corpuscules occupant une des moitiés du corps bacillaire; d'autre fois on remarque aussi des petites particules colorées en rouge vers le milieu du bâtonnet. Chez *Corynebacterium diphtheriae*, l'auteur a observé des images analogues, mais il a remarqué chez certains individus deux points accolés colorés en rouge, chez d'autres une formation rouge allongée avec un étranglement au milieu, enfin chez d'autres encore deux bâtonnets teintés de même. Feinberg a interprété ces aspects comme des stades d'une division nucléaire.

Nakanishi (158), se basant sur le fait que la coloration post-vitale au bleu de méthylène teint électivement en bleu plus foncé que le protoplasma environnant le noyau des Champignons, a cru avoir révélé par cette méthode le noyau de divers microorganismes. En ce qui concerne le Bacille de Koch (Fig. 6, p. 104), ce savant a constaté chez des individus prélevés dans des cultures sur milieux liqui-

des un corpuscule arrondi situé vers le milieu du corps bacillaire. Dans certains bâtonnets l'auteur a observé des formations en sablier avec un étranglement au milieu et chez d'autres des granulations accolées, aspects qu'il a interprétés comme des stades d'une division nucléaire, bien qu'il n'ait jamais pu constater de cloison entre les deux corpuscules. Nakanishi n'a étudié que des bâtonnets jeunes, mais il croit, par analogie avec ce qu'il a observé chez les Corynebactéries, que les bacilles âgés et allongés deviennent articulaires, et renferment plusieurs corpuscules nucléaires, mais pas de cloisons. L'auteur étudie à ce propos le rôle de ces corpuscules lors de la transformation du bâtonnet en formes géantes; nous y reviendrons plus loin.

Fontès (100) a cru révéler des formations ayant une valeur nucléaire en colorant des Bacilles de Koch par l'hématoxyline ferrique. Les mêmes images ont pu être observées en utilisant les méthodes de Delafield et d'Heidenhain; dans les deux cas la fixation était réalisée par l'alcool sublimé pendant quinze minutes, puis par l'alcool à 70° pendant trente minutes.

Kirchensteins (128) considère comme l'appareil nucléaire du Bacille de Koch un ensemble de formations très analogues, qu'il a pu mettre en évidence par les deux procédés qu'il a préconisés. Nous avons déjà décrit, à propos des granulations acido-résistantes iodophiles, sa première méthode basée sur l'action d'une solution alcoolique iodo-iodurée (voir page 88). La seconde utilise l'hématoxy

line de Delafield ; comme dans la première, la fixation est réalisée par le ferro-cyanure de potassium à 2 %, puis après lavage, les préparations sont traitées par une solution d'acide chromique à 5 % pendant trente à quarante secondes. Après un nouveau lavage, on colore par l'hématoxyline de Delafield à chaud. On lave à nouveau, puis on fait agir la fuchine phéniquée et on différencie comme dans la première méthode.



FIG. 6.



FIG. 7.



FIG. 8.

FIG. 6. — Appareil nucléaire du Bacille de Koch révélé à l'aide de la méthode « vitale » au bleu de méthylène par Nakanishi (d'après Nakanishi).

FIG. 7. — Appareil nucléaire du Bacille de Koch d'après une figure de Fontès.

FIG. 8. — Appareil spiralé de *Bacillus maximus buccalis* (d'après Swellengrebel).

Fontès et Kirchensteins ont ainsi observé l'aspect suivant qui est surtout net quand on s'adresse à des bâtonnets jeunes ; sur le fond du corps bacillaire ressortent deux corpuscules polaires arrondis et une série de granulations alignées le long de chacun des bords du bacille ; sur les préparations très bien réus-

sies, on peut remarquer des filaments très ténus unissant deux à deux les granulations latérales. Fontès et Kirchensteins ont observé parfois deux granules accolés de taille différente, paraissant provenir de la division inégale d'une granulation-mère, et le savant brésilien, qui considère comme de même nature les sphérules très réfringentes des bacilles non colorés et les granulations qu'il colore par l'hématoxyline, a observé sur une préparation non colorée une image qu'il interprète comme un plan de division. De ces observations, Fontès conclut que les granulations du Bacille de Koch sont de véritables noyaux. S'il n'a pas pu observer de mitoses pendant les phases qu'il considère comme des divisions nucléaires, c'est à cause de la petitesse des images. En se basant sur la nature nucléaire de ces granulations, l'auteur admet l'existence chez le Bacille de Koch de plusieurs noyaux, ce qui le porte à considérer ce microorganisme comme une espèce coloniale, chez laquelle l'« unité vitale » serait la granulation. Fontès est persuadé que ces formations possèdent toutes les propriétés des noyaux polyénergétiques suivant la conception de Hartmann (118); comme la division des granulations nucléaires est toujours inégale, chacune d'elles doit être interprétée comme un système chromidial, qui est toujours prêt pour la division suivante et contient toujours la quantité de protoplasme nécessaire pour constituer un nouvel organisme. Kirchensteins, ayant constaté que les granulations en question présentent les propriétés des corpuscules

métachromatiques, en fait des « corpuscules métachromatiques de nature nucléaire ». Il considère également comme de même nature les filaments unissant les granulations et pense qu'ils se constituent au cours de la division nucléaire de la manière suivante : la granulation-mère donne naissance à deux granulations filles inégales, qui restent unies par un pont de substance granulaire ; la plus petite va peu à peu s'éloigner de la plus grosse en lui restant unie, en sorte que le processus qui les relie s'étirera pour former un filament ténu.

Petit (167), après avoir éliminé les graisses par le procédé que nous avons indiqué plus haut, a pu révéler chez le Bacille de Koch des granulations colorables par les colorants nucléaires, notamment par l'hématoxyline ferrique et la safranine, mais il n'a pas constaté l'existence des filaments décrits par Fontès et Kirchensteins, et il n'est pas parvenu à observer d'images rappelant une division nucléaire. Les recherches qu'il a faites à l'aide de fixateurs et de colorants nombreux l'ont convaincu que ces granulations ne représentent pas des noyaux.

Nos recherches confirment celles de Petit. Dans l'espoir d'obtenir des images moins petites, nous nous sommes adressés à des cultures contenant des formes de grande taille à extrémités renflées (formes géantes). Nous avons réalisé des frottis humides de ces colonies et nous les avons fixé par un séjour de quatre ou cinq heures dans le liquide de Dubosq-Brasil. La coloration a été effectuée par l'hématoxyline à l'alun de fer ; les préparations

mordancées pendant vingt-quatre heures à froid dans une solution aqueuse d'alun de fer à 5 % ont été colorées pendant vingt-quatre heures à froid dans la solution d'hématoxyline suivante (formule de Regaud):

Hématoxyline cristalline. . . .	1 gramme
Alcool.	10 grammes
Glycérine.	10 —
Eau distillée.	80 —

La différenciation a été réalisée, après lavage à l'eau, en faisant agir pendant quelques minutes une solution aqueuse d'alun de fer à 2 %.



FIG. 9. — Bacilles de Koch et formes géantes colorées par l'hématoxyline à l'alun de fer. Liquide de condensation d'une culture âgée de 180 jours de la souche H 1036 sur Sabouraud glycosé (Figure originale).

Sur les préparations ainsi traitées, nous n'avons révélé aucune formation assimilable à un appareil nucléaire. Les bacilles et les filaments renflés apparaissent avec un fond gris qui n'est pas absolument

homogène, mais sur lequel on ne peut distinguer aucun détail caractéristique. Chez certains individus se détachent des corpuscules arrondis ou plus ou moins ovalaires uniformément colorés en noir; leur situation est variable, tantôt polaire, tantôt parapolaire, tantôt médiane. Nous n'avons pas observé les filaments ténus décrits par Fontès et Kirchensteins.

Que devons-nous penser en présence de ces faits ?

Remarquons tout d'abord que plusieurs auteurs admettent l'existence chez le Bacille de Koch de noyaux typiques, mais que personne n'a observé de formations pouvant rappeler une membrane nucléaire ou un caryosome. Fontès (100) croit pouvoir expliquer le fait par l'extrême petitesse des images; nous pensons plutôt que les formations en question ne représentent pas des noyaux.

Les procédés à l'éosinate de bleu de méthylène, qui colorent électivement le noyau de beaucoup de cellules, donnent des images très variables lorsqu'on les applique au Bacille de Koch. Si Feinberg (94) a constaté des corpuscules rouges sur fond bleu en utilisant la méthode de Romanowski, si Fontès (100) traitant ses préparations par le Giemsa a observé à l'intérieur des bâtonnets des granulations colorées en rouge ou en rouge violacé, Minder (153) a remarqué que des Bacilles aviaires, traités par la même méthode, présentaient des corpuscules tranchant en bleu foncé sur le fond bleu pâle; Hollande et Mlle G. Crémieux (123), utilisant le procédé de Hollande, ont obtenu des colorations très diverses,

bacilles bleu pâle avec des granulations rouges et bleues, bacilles roses avec des granulations rouges, bacilles bleu pâle avec des granulations bleu foncé. On ne peut donc attribuer une valeur nucléaire aux « noyaux » de Feinberg.

Petit (167) a montré que le corpuscule central de Nakanishi représente une formation rappelant les corpuscules métachromatiques. Diverses considérations que nous exposerons plus loin nous portent à croire que les granulations que mettent en évidence les procédés à l'hématoxyline, et notamment les granulations « nucléaires » de Fontès et de Kirchensteins, sont de même nature.

Restent les filaments ténus des deux savants précités. Leur disposition rappelle beaucoup celle de la formation spiralée décrite comme appareil nucléaire par Swellengrebel (189, 190) chez *Bacillus maximus buccalis* (Miller) (fig. 8 p. 104) et chez *Spirillum giganteum* Migula (= *volutans* Kutscher), d'autant plus que l'auteur admet que ces formations se scindent au cours de la division cellulaire. Guilliermond (115) a montré que chez les Bactéries à une seule rangée de vacuoles, le cytoplasme qui entoure ces dernières apparaît sous forme de tractus à disposition spiralée. L'appareil nucléaire de Swellengrebel paraît représenter un ensemble de tractus cytoplasmiques. Il est probable qu'il en est de même des filaments très fins décrits chez le Bacille de Koch par Fontès (100) et par Kirchensteins (128).

De ces considérations, il résulte que le Bacille de Koch ne possède ni noyau typique, ni noyau spi-

ralé. L'appareil nucléaire de ce microorganisme n'a pas encore pu être mis en évidence, peut être à cause de son extrême petitesse. Il est possible que tout se passe comme si la chromatine était disséminée dans le cytoplasme sous forme de particules extrêmement fines ou bien comme si la substance nucléaire était diffuse dans le cytoplasme. L'existence de formes filtrables issues du Bacille de Koch vient à l'appui de ces conceptions.

LE CYTOPLASME

Le cytoplasme et ses inclusions représentent toute la substance vivante de la cellule à l'exclusion de l'appareil nucléaire et de la membrane.

En ce qui concerne le Bacille de Koch, Nakani-shi (158) considère comme cytoplasma toutes les régions qui apparaissent bleu pâle après coloration post-vitale. Fontès (100) attribue la même signification à tout le corps bacillaire sauf aux granulations et aux filaments ténus que colore l'hématoxyline ferrique. Le cytoplasme de ces auteurs paraît ainsi correspondre à l'ectoplasme de Legroux et Magrou (134 *bis*), qui désigne, chez certaines Bactéries toutes les régions protoplasmiques autres que les granulations particulièrement chromatiques.

En raison de l'idée que nous nous faisons de l'appareil nucléaire du Bacille de Koch, nous pensons que le cytoplasme et ses inclusions représentent toute la substance vivante enfermée dans la mem-

brane à l'exclusion des particules de chromatine minuscules qui doivent constituer l'appareil nucléaire. Cet ensemble correspond à toutes les formations que révèlent les méthodes bactériologiques et les méthodes cytologiques dont nous nous sommes occupés.

Nous verrons plus loin que les granulations paraissent représenter des inclusions cytoplasmiques. Si on ne tient pas compte de ces formations, le cytoplasme du Bacille de Koch apparaît le plus souvent homogène. Toutefois nous rappellerons que les procédés à l'hématoxyline ferrique ont permis à Fontès (100) et à Kirchensteins (128) de mettre en évidence des filaments très ténus qui sont peut-être des tractus protoplasmiques disposés entre des vacuoles alignées sur un seul rang. Les mêmes processus ont été encore mis en évidence par ce dernier auteur en utilisant sa méthode I.

LES INCLUSIONS DU CYTOPLASME

LE CHONDRIOME

L'appareil mitochondrial est très mal connu chez le parasite de la tuberculose.

Alexeieff (37) admet que chez les êtres dépourvus de noyau typique, l'appareil nucléaire absent est remplacé par l'appareil mitochondrial constitué par des granulations chromophiles. Cette conception ne paraît pas applicable à *Mycobacterium tuberculosis*; car Hollande et Mlle G. Crémicux (123), fixant des

Bacilles de Koch pendant trois jours par le réactif de Benoît (2^e formule), ont constaté que les granulations de ce microorganisme ne retiennent pas la fuchsine d'Altmann et ne peuvent pas être considérés comme des grains mitochondriaux. Ajoutons que personne n'a signalé de plastes chez le parasite de la tuberculose ; à cause de la taille relativement grande de ces formations nous pouvons conclure à l'absence de mitochondries plastogènes chez *Mycobacterium tuberculosis*. Notons au passage l'absence de chloroplastes.

Existe-t-il un chondriôme chez le microorganisme qui nous occupe ? Pour les partisans de la nécessité chez tous les êtres vivants d'un appareil mitochondrial, il se peut, comme le fait remarquer Petit (167) pour les Bactéries, que les mitochondries soient trop petites pour être accessibles à nos moyens d'optique ; il se peut aussi que le chondriôme soit diffus dans le cytoplasma comme le suppose Guilliermond (115 *bis*) chez les Cyanophycées ; nous devons constater à ce propos que, contrairement à ce qu'on observe chez ces Algues, il n'existe pas chez le parasite de la tuberculose de chlorophylle à l'état diffus dans le cytoplasme. Il se peut d'ailleurs que le chondriôme soit absent.

En somme, à l'heure actuelle, l'existence d'un chondriôme chez le parasite de la tuberculose est douteuse, mais nous devons retenir, à propos de l'appareil mitochondrial, l'absence de chlorophylle aussi bien sous forme de chloroplastes qu'à l'état diffus dans le cytoplasme.

LE VACUOME

Hollande et Mlle G. Crémieux (123) ayant remarqué que le rouge neutre, comme nous l'avons vérifié nous-mêmes, ne colore à l'état vivant aucune formation du Bacille de Koch, sont portés à croire que ce microorganisme ne possède pas de vacuôme.

Malgré cette assertion, nous étudierons ici des formations du Bacille de Koch qui présentent certains caractères des vacuoles.

Nous avons vu que Metchnikoff (149), Coppen Jones (76), Migula (152) pensent que nos granulations indifférentes représentent des vacuoles. Cette conception n'est appuyée que sur la similitude de l'évolution décrite à ces granulations et celle de l'appareil vacuolaire des végétaux supérieurs. Comme on l'a vu plus haut, nous émettons des doutes quant à l'existence des granulations indifférentes.

Nous avons également signalé que les filaments ténus rapportés à l'appareil nucléaire par Fontès (100) et Kirchensteins (128) pouvaient représenter des tractus protoplasmiques disposés entre des vacuoles alignées sur un seul rang.

Les corpuscules chromophiles

A l'étude du vacuôme se rattache celle des granulations chromophiles, que Babès (49) considère comme des corpuscules métachromatiques.

C'est P. A. Dangeard (82) qui a montré que les

corpuscules métachromatiques ou corpuscules de Babès-Ernst se rattachent à l'appareil vacuolaire. Ces formations sont des produits artificiels, résultant de la précipitation par les fixateurs d'une substance spéciale, la métachromatine ou volutine, qui préexiste à l'état de solution colloïdale dans certaines vacuoles. Découverts par Babès (48) chez le Bacille diphtérique, les corpuscules métachromatiques ont été souvent étudiés chez ce microorganisme. En particulier notre maître M. le professeur Beauverie (55) a donné une bonne étude de leurs affinités colorantes, qui nous aidera à leur comparer les corpuscules chromophiles du Bacille de Koch.

Chez *Corynebacterium diptheriae*, Arthur Meyer (150), Piorkowsky (173), notre maître M. le professeur Beauverie (55) ont montré que les corpuscules métachromatiques sont acido-résistants, alors que le reste du corps bacillaire l'est à peine. Nos granulations hyperacido-résistantes se comportent à ce point de vue comme des corpuscules métachromatiques.

Notre maître M. le professeur Beauverie indique que chez le Bacille diphtérique les corpuscules de Babès-Ernst restent plus fortement colorés par la méthode de Gram que le reste du bâtonnet. Les granulations acido-résistantes iodophiles du Bacille de Koch se comportent de même.

Les méthodes nucléaires colorent les corpuscules métachromatiques, qui prennent ainsi une teinte uniforme. Nous avons vu que les granulations colorées par ces procédés chez le Bacille de Koch n'a-

vaient aucun des caractères d'un appareil nucléaire. Elles ressemblent par contre beaucoup à des corpuscules métachromatiques. C'est le cas des granulations révélées par Fontès (100) et par nous-mêmes par l'hématoxyline à l'alun de fer ainsi que des granulations colorées par l'hématoxyline de Delafield, suivant des techniques légèrement différentes, par Fontès (100) et par Kirchensteins (128). Nous avons d'ailleurs signalé que ce dernier auteur considère ces formations comme des « corpuscules métachromatiques de nature nucléaire ». Les granulations révélées par Babès (49) à l'aide de la safranine, et qui tranchent en rouge foncé sur le corps bacillaire rose pâle, paraissent de même nature.

D'autres réactions considérées comme plus électives ont été préconisées pour mettre en évidence les corpuscules métachromatiques du Bacille diphtérique. Une des plus connues est celle qui consiste à faire agir successivement un bleu et la vésuvine. Ernst (93) utilisait le bleu de Loeffler, solution alcoolique de bleu de méthylène alcalinisée par la potasse; avec ce colorant il était obligé de chauffer jusqu'à production de vapeurs; après lavage, il faisait agir la vésuvine. Neisser (160) a simplifié le procédé en se servant d'une solution alcoolique de bleu de méthylène acidifiée par l'acide acétique, qui agit à froid en quelques secondes. Par ces méthodes, les corpuscules métachromatiques sont colorés en bleu noir et le reste du bacille en brun pâle. Dès 1895, Coppen Jones (76) a montré l'existence chez le Bacille de Koch de granulations pré-

sentant la réaction d'Ernst. Plus récemment Minder (153) a observé chez ce microorganisme des corpuscules colorables par la méthode de Neisser et qui apparaissent en bleu profond sur le fond brun du corps bacillaire.



FIG. 10. — Bacilles de Koch colorés par la méthode de Beauverie. Culture de 45 jours de la souche humaine HA sur pomme de terre glycérinée (originale).

Un procédé qui, d'après son auteur colore électivement les corpuscules métachromatiques, a été publié par notre maître M. le professeur Beauverie (55). Il consiste à faire agir sur la préparation fixée à l'alcool ou au formol pendant deux ou trois minutes, le bleu de méthylène à 1 %, puis après lavage la solution iodo-iodurée de Lugol pendant le même temps. Les corpuscules métachromatiques sont ainsi colorés en noir et ressortent sur le fond pâle du corps bacillaire. On peut obtenir une double coloration en teintant le fond par l'éosine à 1 pour 1000. Ce procédé donne de belles préparations de Bacilles diphtériques. Sur le conseil de notre excellent maître, nous avons essayé cette méthode sur des Bacilles de Koch de nos cultures et avons ob-

servé des images absolument conformes. Par contre, nous n'avons jamais obtenu de bonnes préparations, en réalisant un Ziehl puis en faisant agir, après décoloration par l'acide et lavage, le bleu de méthylène, puis la solution iodo-iodurée.

Un des caractères les plus importants des corpuscules métachromatiques est la *métachromasie*; ces corpuscules se colorent vitalement en une teinte différente de celle du colorant utilisé, notamment en rouge violacé avec le bleu de méthylène et le bleu de Nil. Nous avons constaté, ainsi que Hollande et Mlle G. Crémieux (122), que les Bacilles de Koch colorés vitalement possèdent des granulations colorées en bleu foncé, ne présentant pas le phénomène de la métachromasie. Nous avons là un caractère différenciant les corpuscules chromophiles du Bacille de Koch des corpuscules métachromatiques. Mais cette différence n'est peut-être pas absolue; car Wherry (199) a pu colorer vitalement en rouge certaines granulations du Bacille de Koch avec un bleu de méthylène peut-être un peu spécial.

Petit (167) a constaté que le corpuscule central décrit par Nakanishi (158) présente la plupart des caractères des corpuscules métachromatiques. Nous devons donc admettre que les granulations colorées en bleu foncé par des méthodes, que nous croyons post-vitales représentent, elles aussi, des corpuscules chromophiles.

Quelle est la composition chimique des corpus-

cules chromophiles ? Il y a déjà longtemps, von Behring (57) a isolé du Bacille de Koch une substance TV, qui « a toutes les qualités chromophiles physiques et chimiques de la vultine décrite par notre botaniste de Marbourg Arthur Meyer ».

Hollande et Mlle Crémieux (123), à la suite de nombreuses recherches histochimiques, sont arrivés à la conclusion que les corpuscules chromophiles « apparaissent comme étant le support de substances lipoïdiques à réaction faiblement acide disposées sur un substratum formé d'une protéine et d'une substance voisine de la métachromatine, mais non semblable ».

En somme, les corpuscules chromophiles du Bacille de Koch ne paraissent pas, comme le pensait Babès (49), tout à fait identiques aux corpuscules métachromatiques. Malgré quelques différences, ils en sont néanmoins très voisins et doivent, selon nous, être rattachés à l'appareil vacuolaire. Ces analogies sont suffisantes pour qu'on puisse affirmer l'identité des granulations hyperacido-résistantes et des granulations acido-résistantes iodophiles qui ont l'une et l'autre des propriétés de corpuscules métachromatiques.

La disposition des corpuscules chromophiles, que nous avons déjà en partie fait connaître, présente des particularités intéressantes.

Chez les bacilles jeunes, Nakanishi (158) a observé un ou deux corpuscules centraux. Fontès (100) et Kirchensteins (128), également chez des

individus jeunes, signalent deux sphérules polaires et des granules latéraux intermédiaires. Ces trois auteurs ont décrit des images rappelant une division nucléaire. Ces aspects peuvent se rencontrer chez des bacilles fixés au moment de la fusion de vacuoles contenant à l'état dissout de la métachromatine; des images semblables ont été observées chez des *Corynebactéries* colorées vitalement par notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le docteur Richard (45).

Chez les bacilles plus âgés les corpuscules chromophiles sont plus volumineux. Cornet et Meyer, dans les pathogenen Mikroorganismen (131), Babès (49), Mas y Magro (148) ont constaté qu'une disposition très fréquente était l'existence de deux granulations polaires ou parapolaires. Nous avons pu observer, chez beaucoup de bâtonnets de nos cultures, cette disposition, qui rappelle beaucoup celle des corpuscules métachromatiques du Bacille diphtérique. Souvent il existe aussi une troisième granulation située vers le milieu du corps bacillaire. Chez des bacilles âgés, on peut souvent observer des corpuscules chromophiles en plus grand nombre et il n'est pas rare d'en compter quatre ou cinq. Babès (49) et Wherry (199) ont noté l'existence fréquente de sphérules volumineuses, dont le diamètre est supérieur à celui du corps bacillaire et qui font hernie de chaque côté.

Enfin notons que les corpuscules chromophiles peuvent être libérés du corps bacillaire pour constituer des granules isolés sur lesquels nous aurons à

revenir à propos des formes granulaires. Ce fait, autrefois constaté par Cornil et Babès (77), a été confirmé par les observations vitales de Hollande et Mlle G. Crémieux (122).

Il est très probable que les corpuscules chromophiles représentent les granules très réfringents des bacilles non colorés, que Koch (130) tendait à considérer comme des spores. Il semble bien en effet que ce sont ces formations que colorent les méthodes vitales et post-vitales.

Il convient de noter que les affinités tinctoriales des corpuscules chromophiles peuvent varier suivant les stades. Les méthodes qui mettent en évidence l'acido-résistance semblent ne révéler ces formations que temporairement; en effet, ces corpuscules ne sont pas apparents chez les bacilles jeunes, dont tout le protoplasma est également acido-résistant. Babès (49) ajoute que, dans les vieilles cultures, la gramophilie persiste plus longtemps que l'acido-résistance.

Signification biologique des corpuscules chromophiles. — Le rôle physiologique des corpuscules chromophiles du Bacille de Koch est encore mal connu.

Von Behring (57) a admis que la substance TV, qui entre dans leur constitution, possède une action fermentative et catalytique, et que c'est de cette TV que dériveraient « les parties toxiques de la tuberculine de Koch ». Pour donner une idée de son pouvoir toxique, l'auteur prétend « qu'un gramme

de cette substance à l'état sec est plus puissant qu'un litre de tuberculine de Koch ». D'après cette théorie, les corpuscules chromophiles du Bacille de Koch seraient des supports de la virulence.

Guilliermond (113) s'est élevé contre cette interprétation ; si les corpuscules chromophiles sont réellement analogues au point de vue biologique à des corpuscules métachromatiques, les recherches modernes paraissent donner raison à l'éminent botaniste français. D'après Petit (167), l'action fermentative des corpuscules métachromatiques admise chez les Levures par Henneberg a été combattue par von Herwerden, qui a constaté que les individus dépourvus de ces corpuscules sont susceptibles de faire fermenter les sucres aussi bien que ceux qui en possèdent, et par Glaubitz qui ajoute que les meilleures Levures de boulangerie sont celles qui renferment le moins de granulations métachromatiques. Quant au pouvoir toxique, il est lui aussi mis en brèche par les expériences de plusieurs auteurs : Gauss (105) a constaté que des Bacilles pyocyaniques provenant des sécrétions bronchiques d'un sujet atteint d'une pneumonie plutôt aiguë ne présentaient pas de ces corpuscules ; l'exaltation de la virulence de ces bâtonnets par plusieurs passages successifs dans l'organisme de la souris blanche n'a pas fait apparaître de granulations métachromatiques. On croyait autrefois qu'un des caractères de la virulence des Corynebactéries était la présence de corpuscules de Babès-Ernst, ces derniers n'ayant pas été observés chez les espèces sa-

prophytes ou pseudo-diphtériques. Les recherches de notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le docteur Richard (45), ont montré que des granulations métachromatiques apparaissent chez les Bacilles pseudo-diphtériques, quand on les cultive sur des milieux contenant du phosphore à l'état de composé minéral ou organique. Enfin, chez les Champignons, MM. les professeurs Beauverie et Guilliermond (56) ont constaté qu'une race pathogène de *Botrytis cinerea* Persoon, forme conidienne de *Peziza Fuckeliana* de Bary, contenait beaucoup moins de corpuscules métachromatiques que la race saprophyte. Il semble donc qu'à l'heure actuelle on ne doive pas admettre de relation entre la métachromatine et la virulence.

Depuis longtemps Metchnikoff (149) a pressenti le rôle de formations de réserve des granulations hyperacido-résistantes du Bacille de Koch. Récemment, Hollande et Mlle G. Crémieux (123) ont soutenu que les corpuscules chromophiles représentent le support de substances de réserve. Cette conception est celle qui s'accorde le mieux avec les faits et que nous devons adopter à l'heure actuelle. Elle est à rapprocher de la signification biologique admise aujourd'hui aux corpuscules métachromatiques; de plus en plus la métachromatine est considérée comme une substance de réserve (Guilliermond, 112, Grimme, 111 *bis*).

LES FORMATIONS GRAISSEUSES

Nous avons signalé que les auteurs modernes admettent que le protoplasma du Bacille de Koch est très riche en matières grasses, qui paraissent être la cause la plus importante de l'acido-résistance. Il nous faut examiner maintenant de quelle manière ces graisses sont réparties dans le cytoplasme. Calmette (73) se demande si les « granula » de Much ne représenteraient pas des granulations graisseuses. Hollande et Mlle G. Crémieux (123) posent la même question, en montrant que les corpuscules chromophiles renferment des substances de nature lipoïdique.

Les recherches réalisées en utilisant les colorants histochimiques spécifiques des corps gras ont donné des résultats discordants. Le Soudan III a été expérimenté par divers auteurs avec des succès divers. Feistmantel, aux dires de Boudin (69), Cowie (80), puis Philibert (170) n'ont pas pu teindre avec ce colorant les organismes acido-résistants. Par contre, Dorset (88) et Petit (167) ont constaté que le Bacille de Koch se colore uniformément par cette teinture; ce dernier auteur a observé le fait soit post-vitalement, soit après fixation au formol. Philibert (170), Hollande et Mlle G. Crémieux (123) n'ont pas pu teindre le Bacille de Koch par réduction de l'acide osmique; Unna (193) et Petit (167) ont réussi à colorer ce microorganisme par la méthode précédente, et Petit a constaté qu'il réduit cet acide au bout d'environ un quart d'heure.

A cause des relations étroites qui unissent les corpuscules chromophiles du Bacille de Koch aux corpuscules métachromatiques, il nous est impossible de considérer ces granulations comme un lipôme. Nous pouvons regarder comme tel l'ensemble des formations que révèlent les réactifs histochimiques des graisses. Comme il est impossible de mettre en évidence des granulations graisseuses isolées, il faut admettre ou bien que les formations lipoïdes sont trop petites et trop rapprochées pour être accessibles à nos moyens optiques, ou bien que l'appareil élaborateur des graisses est diffus dans le cytoplasme.

LA MEMBRANE

Nous possédons peu de données reposant sur l'observation directe de la membrane du Bacille de Koch. Nakanishi (158), ayant remarqué que cette formation peut se colorer par sa méthode post-vitale, écrit à ce propos: « La membrane est seulement faiblement indiquée ou tout à fait invisible ». Hollande et Mlle G. Crémieux (122) ont fait des observations analogues sur des bacilles colorés vitalement; suivant les cas, la membrane n'est pas apparente ou prend la teinte bleu pâle ou bleu foncé des corpuscules chromophiles.

Darzine (83) a apporté une contribution intéressante à l'étude de la membrane du Bacille de Koch en utilisant la méthode d'imprégnation à l'argent, suivant le procédé de Levaditi modifié par Fontana-Tribondeau. Les Bacilles humains et bovins sont

ainsi teintés en jaune et leur corps bacillaire est entouré d'une couche noire ; les Bacilles de la souche BCG de Calmette et Guérin se colorent uniformément en jaune. L'auteur pense que la formation noire ne représente pas toute la membrane et il suppose qu'elle correspond l'ectoplasme de Gutstein (116).

Les auteurs qui se sont occupés de la constitution chimique du Bacille de Koch et des causes de l'acido-résistance ont émis au sujet de la membrane quelques hypothèses, dont nous devons tenir compte dans cette étude.

Structure de la membrane.

Kunstler et Busquet (133) ont admis que la membrane des Bactéries est formée de deux couches, une couche interne représentant la membrane proprement dite et une couche externe gélatineuse, d'où dériveraient les capsules.

Les recherches de Darzine (83) et de Hollande et Mlle Crémieux (122) paraissent montrer qu'il existe chez le Bacille de Koch une membrane véritable, que leurs procédés de coloration ne teintent pas et une assise externe qui apparaît bleue ou noire suivant les cas. Hollande et Mlle G. Crémieux supposent que cette couche est formée par une substance lipoïde semblable à celle qui constitue les corpuscules chromophiles, et ces auteurs pensent que cette assise résulte d'une sécrétion cellulaire condensée autour de la membrane. La couche externe ne paraît pas exister chez tous les bâtonnets.

L'auteur anonyme de Leysin (36) pense que la membrane du Bacille de Koch présente de fins orifices qui offrent passage aux colorants énergiques, ou bien qu'elle est formée de groupements de micelles. La première conception rappelle celle des canalicules de la membrane des végétaux pluricellulaires, qui livrent passage aux plasmodermes reliant le protoplasma de cellules voisines. Nous ferons remarquer qu'il n'est pas indispensable de supposer ces interstices pour expliquer la pénétration des colorants. On peut tout aussi bien admettre que ces derniers traversent par osmose une membrane continue.

Constitution chimique de la membrane

Ehrlich (92) pensait que la membrane du Bacille de Koch est constituée par une gaine graisseuse peu perméable aux alcalis et imperméable aux acides. Marmorek (145) croyait plutôt qu'il s'agit d'une capsule ciro-graisseuse et l'auteur anonyme de Leysin (36) a émis l'hypothèse que la membrane est formée seulement de cires.

A la suite d'analyses chimiques, Weyl (198) a soutenu que la membrane du Bacille de Koch est formée de substances voisines de la chitine.

Plusieurs auteurs, tels que Schumowski (186), Hammerschlag (117), ont pu, par des recherches d'ordre purement chimique, mettre en évidence de la cellulose chez le Bacille de Koch. Marpmann (146) et Baudran (52) pensent que la cellulose entre dans

la constitution de la membrane de ce microorganisme; la substance isolée par ce dernier se colore en bleu par le chloro-iodure de zinc iodé, mais elle résiste à l'action de l'*Amylobacter*; Baudran croit que la membrane du Bacille de Koch est formée de cellulose incrustée de substances minéralisées (silice, calcium par exemple).

Formations annexes de la membrane

Ledoux-Lebard (134), persuadé que les files de Bacilles de Koch constituent des filaments à fausses ramifications, a cru devoir admettre l'existence d'une gaine gélatineuse entourant chaque série de bâtonnet. Nous montrerons à propos des formes géantes que le parasite de la tuberculose ne présente pas le phénomène de la fausse ramification et qu'il n'y a pas lieu de supposer l'existence, chez ce microorganisme, d'une gaine analogue à celle des Cyanophycées ou des *Cladothrix*.

La question des cils doit être aussi examinée: la plupart des bactériologistes pensent que le Bacille de Koch ne possède pas de cils. Calmette (73) admet l'existence de ces formations chez les individus jeunes: « L'examen à l'état frais, dit-il, de cultures très jeunes en liquides nutritifs permet de constater que les bacilles sont doués d'une réelle mobilité et qu'ils sont pourvus de cils en nombre variable à chaque pôle. Bientôt ces cils s'enchevêtrent et semblent jouer un rôle capital dans la facilité avec laquelle les éléments microbiens dès lors immobilisés

se collent entre eux pour former des amas compacts. L'enveloppe ciro-graisseuse les retient agglutinés et flottant en voiles plus ou moins épais, secs et ridés à la surface du milieu de culture ».

Nous verrons dans le chapitre suivant que plusieurs auteurs admettent que dans les cultures très jeunes le parasite de la tuberculose apparaît sous une forme bacillaire non acido-résistante ciliée et mobile. Il se peut que les bacilles ciliés de Calmette se rapportent à ce stade. Il ne nous semble d'ailleurs pas nécessaire de faire intervenir un enchevêtrement de cils pour expliquer l'immobilité des bâtonnets adultes.

Notons enfin que l'auteur anonyme de Leysin(36) pense que l'existence de cils polaires peut expliquer l'apparition de certaines granulations du Bacille de Koch. Cette hypothèse est peu probable.

RÉSUMÉ DE NOS CONNAISSANCES

sur la Cytologie du Bacille de Koch

La structure du Bacille de Koch est encore très mal connue. Toutefois quelques points paraissent définitivement acquis:

1° Le Bacille de Koch ne possède pas de noyau typique;

2° Il n'y a pas dans le cytoplasme de chondriôme différencié; il n'y a pas de chlorophylle;

3° Il existe des granulations chromophiles contenant une substance de réserve lipoïdique. Ces gra-

nulations présentent un grand nombre de caractères des corpuscules métachromatiques. Il semble qu'on doive les rattacher au vacuôme.

ÉVOLUTION DE LA FORME BACILLAIRE ACIDO-RÉSISTANTE

Les Bacilles de Koch paraissent naître le plus souvent à la suite de la division scissipare de bâtonnets acido-résistants préformés, suivant un mode qui a été bien étudié par Hugo Miehe (151) et que nous exposerons plus loin à propos de la reproduction du parasite de la tuberculose.

Certains auteurs admettent que le Bacille de Koch peut se former aux dépens d'autres stades : il est possible que les colonies soient constituées au début de leur évolution par des bâtonnets non acido-résistants, qui se transforment ensuite en Bacilles de Koch. On peut aussi se demander si la forme bacillaire acido-résistante ne résulte pas de la fragmentation de filaments de grande taille. Reenstier-na (176) croit que, lors de la désagrégation des formes levures qu'il a décrites, des Bacilles de Koch peuvent être libérés en même temps que des formes granulaires. Quelques auteurs pensent que, à certains moments, les formes symplasmes peuvent donner naissance à des bâtonnets acido-résistants, et beaucoup de savants ont soutenu que le Bacille de Koch résulte souvent du développement de for-

mes granulaires reproductrices. Enfin les travaux modernes ont montré que des Bacilles de Koch peuvent naître à partir d'éléments filtrables.

Le Bacille de Koch lui-même peut évoluer vers d'autres formes. Plusieurs savants prétendent l'avoir transformé en bâtonnet non acido-résistant. Dans certaines conditions, les Bacilles de Koch peuvent s'allonger et se ramifier pour devenir des formes géantes, qui, repiquées sur des milieux favorables, reviennent à la forme bacillaire acido-résistante. Quelques auteurs ont admis qu'en vie parasitaire des Bacilles de Koch peuvent se transformer en corps en massue. Plusieurs savants pensent que des granules régénérateurs peuvent être issus des bâtonnets acido-résistants. Enfin il semble bien que le Bacille de Koch puisse donner naissance à des éléments filtrables.

Nous étudierons le processus de ces transformations en nous occupant des autres formes du parasite, ou encore dans les chapitres consacrés à sa reproduction.

VALEUR BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE

DE LA FORME

BACILLAIRE ACIDO-RÉSISTANTE

Les principales caractéristiques morphologiques du Bacille de Koch sont sa forme en bâtonnet de très petite taille, son acido-résistance, sa structure

peu différenciée. Pour avoir une idée de la valeur biologique et systématique de cette forme, il nous faut d'abord examiner les espèces qui présentent ces caractères. Nous croyons devoir commencer par l'étude des formations acido-résistantes.

Microorganismes comparables au Bacille de Koch

1° Formations acido-résistantes chez les êtres vivants

L'acido-résistance est fréquente chez les êtres vivants. En étudiant ses causes, nous avons montré que plusieurs composés chimiques présentent cette propriété; tels sont les acides gras, la cholestérine, la chitine, etc., substances qui peuvent se trouver dans toute la série des êtres organisés.

Dans le règne animal Van Ermangen (195) cite les poils, les couches kératinisées de la peau, les kystes d'Échinocoque, les Grégarines. Metchnikoff (149) ajoute les Coccidies du foie du lapin et l'enveloppe des œufs de divers Helminthes. Helbing (121) a constaté que la coque des œufs de *Tænia* est acido-résistante.

Dans le règne végétal, les formations acido-résistantes sont nombreuses. Chez les Phanérogames, notre maître M. le professeur Beauverie enseigne que la cutine est douée de cette propriété et qu'il est facile de révéler cette substance par la méthode de Ziehl à la périphérie de la membrane des cellules épidermiques de la feuille de houx.

Chez les Champignons, Petri (168) a constaté que les spores de *Mucor mucedo* L. et de *M. racemosus* Fresenius sont acido-résistantes. Plus récemment notre maître M. le professeur Beauverie (54) a insisté sur les propriétés acido-résistantes des ascospores de certaines Saccharomycètes: *Saccharomyces cerevisiae* Mayen, *S. ellipsoïdeus* Rees.

Parmi les Bactéries nous devons rappeler que les spores des espèces du genre *Bacillus* sont nettement acido-résistantes, à tel point que Jules Courmont (78) préconise comme meilleure méthode de coloration des spores la méthode de Ziehl. Nous avons également signalé l'acido-résistance faible des corpuscules métachromatiques du Bacille diphtérique.

Il existe aussi un certain nombre de microorganismes bacillaires doués de propriétés acido-résistantes comme le Bacille de Koch. Nous nous occuperons plus loin de ces espèces, dont la plupart sont réunies dans le groupe des « Bacilles acido-résistants », tandis que d'autres sont rattachées au genre *Actinomyces*.

Enfin nous devons signaler que certaines conditions de nutrition peuvent rendre acido-résistants des microorganismes qui ne le sont pas normalement. C'est ainsi que Bienstock (66), Gottstein (110) ont pu conférer une acido-résistance légère à *Bacillus subtilis*, au Colibacille et au Bacille du charbon, en cultivant ces Bactéries dans des milieux additionnés de beurre et de lanoline. Bezançon et Philibert (62) ont confirmé le fait en utilisant le Bacille diphtérique; Philibert (170) a montré que des Bac-

téries ensemencées dans des liquides séro-fibrineux pouvaient acquérir l'acido-résistance. C'est notamment le cas du Bacille de la diphtérie ; dans les mêmes conditions *Bacillus subtilis* n'a présenté cette propriété que lorsqu'il avait été préalablement cultivé sur du bouillon au beurre. Récemment Karwacki et E. Bogacka-Gutentag (126) ont trouvé dans le pus d'un abcès froid sous-cutané d'un typhique un grand nombre de bacilles acido-résistants. Ces bâtonnets ont perdu leur acido-résistance dans les cultures, qui présentaient tous les caractères fermentatifs du Bacille d'Eberth et étaient agglutinées par le sérum anti-Eberth. Il s'agissait probablement de Bacilles typhiques, que des conditions de nutrition spéciales avaient rendus acido-résistants. On peut aussi conférer la propriété acido-résistante à des microorganismes en les cultivant sur des milieux usuels en même temps que le Bacille de Koch. Gibier (108) a pu constater le fait en utilisant la Bactéridie charbonneuse ; Bezançon et Philibert (62 bis, 170) ont pu conférer une acido-résistance légère à cette espèce et au *Bacillus subtilis*, en cultivant ces microorganismes dans une macération de Bacilles tuberculeux. Enfin, d'après Lobstein (138), les Moisissures qui se développent sur les vieilles cultures de Bacilles de Koch, se montrent plus ou moins acido-résistantes.

2° Microorganismes bacillaires comparables au Bacille de Koch.

Les végétaux en forme de bâtonnet de très petite taille les plus connus sont les Bactéries des genres *Bacterium* et *Bacillus*. Ces microorganismes passent la plus grande partie de leur vie sous la forme bacillaire et se reproduisent le plus souvent par division scissipare ; les espèces du genre *Bacillus* présentent en outre la propriété de donner naissance à des organes reproducteurs différenciés ou spores. Nous avons signalé l'existence d'une multiplication scissipare chez le Bacille de Koch ; nous verrons qu'il ne possède pas de spores. La forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose se rapproche donc surtout des espèces du genre *Bacterium*. Toutefois, le Bacille de Koch présente dans sa forme générale des particularités sur lesquelles a insisté Hugo Miehe (151). En effet la cellule, que constitue ce bâtonnet n'est pas régulièrement cylindrique comme c'est le cas chez le Bacille du charbon, le *Bacillus subtilis*, le Colibacille, mais présente un aspect habituellement plus ou moins flexueux. Tandis que ces derniers représenteraient des lignes géométriquement droites, tracées à la règle, le Bacille de Koch rappelle plutôt une ligne dessinée à la main. Nous croyons qu'Hugo Miehe attache trop d'importance à ces caractères, car le Colibacille a souvent un contour légèrement flexueux.

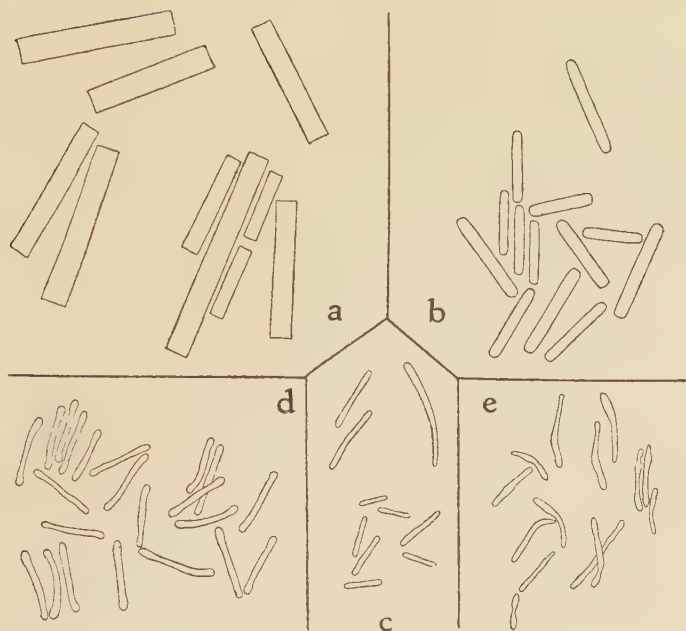


FIG. 11. — Comparaison de l'aspect général du Bacille de Koch et des formes bacillaires de quelques Bactéries (Figure schématique)

a. *Bacillus anthracis*; b. *Bacillus subtilis*; c. *Bacterium coli*; d. *Corynebacterium diptheriae*; e. *Mycobacterium tuberculosis*.

Dans l'ordre des Bactéries, Thaxter (191) a isolé un groupe tout à fait spécial, les Myxobactéries; les formes bacillaires de ces végétaux, dont l'aspect général rappelle celui du Bacille de Koch et des Bactéries des genres *Bacterium* et *Bacillus*, présentent certains caractères spéciaux: leur mobilité, qui consiste en glissements combinés à une incurvation latérale, n'est pas due à des cils et elles sécrètent autour d'elles une gangue mucilagineuse.

Parmi les microorganismes qui se présentent le plus souvent sous la forme bacillaire, il existe des espèces qui, comme le Bacille de Koch, sont acido-résistantes. Bezançon et Philibert (62) croient devoir distinguer d'une part des *Bacilles héréditairement acido-résistants*, qui sont acido-résistants dans les mêmes conditions que le Bacille de Koch et, d'autre part, des *Bacilles accidentellement acido-résistants*, dont l'acido-résistance est faible et ne s'observe que lorsqu'ils se trouvent dans des milieux riches en matières grasses.

Les espèces « héréditairement acido-résistantes » possèdent des formes bacillaires très voisines morphologiquement du Bacille de Koch. Nous allons les énumérer en prenant pour guides les travaux de M. le professeur Paul Courmont et de Potet (79, 174) et de Bezançon et Philibert (62, 170).

Citons tout d'abord une espèce dont le pouvoir pathogène vis-à-vis de l'homme est indéniable. C'est le parasite de la lèpre, *Mycobacterium leprae* (Hansen), qui se présente dans toutes les lésions ou lèpromes sous la forme de bâtonnets acido-résistants, mais dont on n'a pas pu obtenir de cultures à l'abri de la critique.

Une autre espèce très pathogène est le parasite de la maladie léproïde des rats, découvert par Stefansky en 1903 et bien étudié par Marchoux (144).

Ce savant classe auprès de ces microorganismes le parasite de l'entérite hypertrophiante des Bovins, dont la forme bacillaire acido-résistante est connue sous le nom de Bacille de Johne.

D'autres espèces, qui végètent habituellement sous la forme bacillaire acido-résistante, sont parasites des Vertébrés à sang-froid. D'après Calmette (73), les principales sont: le Bacille isolé des tumeurs de la carpe par Bataillon, Dubard et Terre (51), le Bacille de la grenouille de Küster, le Bacille de la couleuvre de W. K. Silbey, le Bacille du python d'Hansemann, le Bacille de l'orvet de Møeller, les Bacilles de la tortue de Friedmann (102 *bis*) et de Piorkowski.

Très intéressants aussi sont les microorganismes saprophytes qui, dans la Nature comme dans les cultures, végètent à des températures basses sous la forme de bacilles acido-résistants. Philibert (170) en cite quinze variétés signalées comme se rencontrant dans le beurre; deux variétés respectivement étudiées par Møeller et Canevali ont été trouvées dans le lait; Møeller a distingué deux types vivant sur les Graminées; le plus connu est le Bacille des Graminées I découvert sur l'herbe de Thimothée (*Phleum pratense* L.) et souvent désigné sous les noms de «Thimothée Bacille» de Møeller et de «Bacille de la Thimothée». Le même auteur a décrit sous le nom de «Mistbacillus» une autre variété trouvée dans le fumier. Nous devons citer aussi le «Harnbacillus» de Marpmann, dont la morphologie et la reproduction scissipare ont été bien étudiées par Hugo Mische (151). Enfin, dans ces dernières années des Bacilles acido-résistants isolés des robinets, des tubes de caoutchouc, des instruments métalliques, principalement des trompettes, ont été, d'après Cal-

mette (74), étudiés particulièrement par Jakoby et Kayser, Schmitz, Bruno Lange.

Des Bacilles acido-résistants saprophytes ont été parfois signalés chez l'homme et chez l'espèce bovine. Philibert (170) cite notamment le Bacille de Rabinowitsch, isolé d'un cas de gangrène pulmonaire, le Bacille de Mironescu, trouvé dans les selles d'un typhique nourri de lait, le Bacille de Karlinski découvert dans le mucus nasal de l'homme, le Bacille de la pseudo-pommelière des Bovidés de Moëller.

Dans un travail récent F.-E. Haag (116 *bis*) admet que toutes ces variétés doivent être réparties dans quatre espèces, savoir: *Mycobacterium lacticola* Lehmann et Neumann, *M. phlei* Lehmann et Neumann, *M. eos* Büttner, *M. luteum* Söhngen.

Les « acido-résistants » parasites des Vertébrés à sang-froid et les « acido-résistants » saprophytes sont parfois réunis sous le nom de microorganismes paratuberculeux. Leurs formes bacillaires sont, au point de vue morphologique, extrêmement voisines du Bacille de Koch. Hugo Miehe (151) fait ressortir que le « Harnbacillus » de Marpmann a comme lui un contour flexueux. Toutefois Calmette (74) note que certains d'entre eux, surtout ceux qu'on rencontre dans le sol, dans les égouts, dans les déjections animales sont plus épais, plus trapus, de forme souvent ovoïde. Mais, comme le Bacille de Koch, tous ont la propriété de fabriquer directement eux-mêmes les substances qui leur confèrent l'acido-résistance; ils sont, suivant l'expression de Bezançon et Philibert (62), héréditairement acido-résistants.

Disons maintenant quelques mots des variétés dont la forme bacillaire présente une acido-résistance faible et inconstante. Bezançon et Philibert les opposent aux précédentes sous les noms de *Bacilles accidentellement acido-résistants* ou de *pseudo-bacilles acido-résistants*. Comme le montrent les expériences qui permettent de conférer la propriété acido-résistante à des espèces qui ne la possèdent pas normalement, l'acido-résistance de ces microorganismes paraît liée aux conditions de milieu dans lesquelles ils vivent. Ils ont été surtout trouvés dans les sécrétions sébacées de la peau, dans les épanchements pleuraux, dans le sang, dans certains pus, dans la bouche, dans l'intestin, dans les tissus des cadavres. Leur morphologie est variable, mais ils paraissent répondre principalement à deux types différents ; l'un est un bacille grêle, fin, parfois granuleux, l'autre un bacille épais, court, rappelant les Bacilles pseudo-diphtériques. Contrairement aux précédents, ils ne sont pas alcool-résistants. Dans les cultures sur milieux usuels, plusieurs de ces espèces perdent leur acido-résistance.

Il semble toutefois exister des types intermédiaires entre les Bacilles héréditairement acido-résistants et les pseudo-bacilles acido-résistants : ainsi d'après Philibert (170), les Bacilles de Czaplewski et de Fränkel gardent l'acido-résistance quand on les cultive sur agar-nutrosé, agar-glycériné et agar-sérum ; les cultures du Bacille de Neufeld II sur un mélange de gélose glycérinée et de lait contiennent à la fois des formes bacillaires acido-résistantes et

non acido-résistantes. Récemment Ørskov et Jensen (164) ont isolé d'une urine un microorganisme présentant à la fois des éléments bacillaires acido- et alcool-résistants et des bâtonnets non acido-résistants, comme ils ont pu s'en rendre compte en examinant des cultures à partir d'une seule cellule sur milieu de Besredka.

Les Actinomycées présentent des éléments bacillaires auquel nous devons comparer le Bacille de Koch. Ces formes résultent de la segmentation des filaments très allongés et ramifiés que forment ces végétaux dans les cultures; à cause du très faible calibre des hyphes, la taille de ces bâtonnets est tout à fait comparable à celle des formes bacillaires des Bactéries et du parasite de la tuberculose. Ce qui rend particulièrement intéressante la comparaison de ces formes avec le Bacille de Koch, c'est qu'il existe des Actinomycées acido-résistantes. Ainsi Dopter et Sacquépée (87) notent que les filaments d'*Actinomyces bovis* Harz sont acido-résistants, mais plus faiblement que le Bacille de Koch. Les espèces d'*Actinomyces* les plus connues pour leurs propriétés acido-résistantes sont: *A. caprae* (Silberschmidt), *A. asteroides* Eppinger (= *Eppingeri* Rossi Doria), *A. farcinicus* (de Toni et Trévisan) et surtout *A. pulmonalis* (Roger, Bory et Sartory). Suivant Foulerton (102), *Actinomyces asteroides*, qui n'est pas acido-résistant dans les lésions, apparaît dans les cultures sous l'aspect de filaments, qui se segmentent en formes bacillaires,

dont certaines acquièrent l'acido-résistance et deviennent comparables au Bacille de Koch. D'après Sartory (181, 182), *A. pul monalis* variété acido-résistante est acido-résistant dans l'organisme, mais non dans les cultures. Dans les crachats, cet auteur admet qu'il apparaît souvent sous une forme bacillaire ressemblant extraordinairement au Bacille de Koch, mais en différant par sa longueur plus grande.

Il existe chez les Champignons des espèces dont les spores ont un aspect bacillaire; telles sont les spermaties du parasite du blackrot (*Guignardia Bidwelli* Ellis Viala et Ravaz), telles sont les ascospores en aiguille des Saccharomycètes du genre *Monospora*. Rappelons que, d'après notre maître M. le professeur Beauverie (54), les ascospores de certaines Levures sont acido-résistantes, mais, à notre connaissance, des ascospores, à la fois bacillaires et acido-résistantes, n'ont pas été signalées.

Microorganismes dont la structure est comparable

à celle du Bacille de Koch

L'étude de la structure du Bacille de Koch, malgré de nombreuses obscurités, nous fournit quelques éléments pour apprécier les affinités de *Mycobacterium tuberculosis*.

Données tirées de l'aspect granuleux du bacille

Il est peu de microorganismes en forme de bâtonnet qui, colorés par les méthodes bactériologiques, présentent un aspect granuleux comparable à celui qu'on observe souvent chez le Bacille de Koch.

Les « Bacilles héréditairement acido-résistants », dont nous avons déjà signalés les affinités avec le Bacille de Koch, présentent cet aspect granuleux. Chez la forme bacillaire acido-résistante du parasite de la lèpre (Bacille de Hansen), le fait a été signalé notamment par Fontès (100), Hermann de Schrötter (184), Marchoux (144). Parmi les « Bacilles acido-résistants » saprophytes, Fontès (100) a noté un aspect granuleux chez le Bacille de Binot, le Bacille de Ficket, le Bacille de Tobler; M. le professeur agrégé Rochaix, collaborant avec Colin (177), a fait la même constatation chez le *Grasbacillus* II et le *Milchbacillus* de Möeller et chez le Bacille II de Tobler. Fontès ajoute que, lorsqu'on réalise des colorations par la méthode de Ziehl-Gram, qu'il a imaginée, le Bacille de Koch apparaît plus souvent granuleux que les Bacilles de Hansen, de Binot, de Ficket et de Tobler. De plus, l'auteur fait remarquer que chez ces variétés les granulations sont rondes, allongées ou faiblement anguleuses, alors que chez le Bacille de Koch elles ont toujours l'aspect de grains ronds. Le Bacille de la diphtérie coloré par le Gram présente parfois un aspect granuleux, qui s'observe surtout chez les individus

longs des vieilles cultures. Quant au Bacille de la morve, il présente toujours un aspect granuleux, lorsqu'on le traite par une teinture d'aniline après mordantage. Ce caractère rapproche les formes bacillaires des Corynebactéries du Bacille de Koch.

Löhnis et Fred (139) font remarquer que les formes bacillaires de *Rhizobium radicola* Beijerinck, la Bactérie des nodosités des légumineuses, montrent aussi le plus souvent un aspect granuleux.

Les Actinomycées présentent aussi un aspect granuleux, quand on les colore par certaines techniques bactériologiques. Le Gram, en particulier, donne des images très analogues, lorsqu'on l'applique au Bacille de Koch et aux hyphes des Champignons rayonnés. Comme chez ce bâtonnet, Sartory et Bailly (182) ont constaté que la méthode de Fontès, modifiée par Sartory et Lasseur, permet de révéler chez les Actinomycées des granulations colorées en violet-noir tranchant sur le fond rose du filament. Cet aspect peut s'observer facilement chez *Actinomyces bovis*. Sartory a pu constater également l'existence de granulations chez la forme bacillaire acido-résistante d'*A. pulmonalis*. Nous avons encore là un caractère rapprochant le Bacille de Koch des segments bacillaires des Actinomycées.

Données fournies par l'appareil nucléaire

La structure de l'appareil nucléaire a une grande importance dans la classification des végétaux inférieurs. C'est en grande partie sur ce caractère que

se basent certains auteurs, tels que Petit (167) pour isoler dans un ordre à part les Bactéries des autres microorganismes: les Champignons, y compris les Myxomycètes et la plupart des Algues présentant un noyau vrai, les Cyanophycées possédant un corps central ayant une valeur nucléaire, les Bactéries présentant un appareil nucléaire formé de petites masses de chromatine éparses dans le cytoplasme.

Les travaux des anciens auteurs et en particulier ceux de Nakanishi (158) ont conclu à la présence chez le Bacille de Koch d'un noyau typique. Nous nous étonnons que personne n'ait invoqué ce caractère au point de vue systématique. Les recherches de Petit (167) n'ont permis de révéler ni noyau typique ni corps central et nous avons montré que probablement chez le microorganisme qui nous occupe l'appareil nucléaire est formé d'éléments trop fins pour être accessibles à nos moyens d'investigations. Petit a fait la même observation chez le Bacille diphtérique. Il semble dans ces conditions que le Bacille de Koch et le Bacille diphtérique sont comparables aux Bactéries.

Au point de vue nucléaire les relations entre le Bacille de Koch et les Actinomycées sont très obscures. Pinoy (172) n'ayant pas pu révéler de noyau typique chez ces végétaux admettait l'existence chez eux d'un appareil nucléaire analogue à celui des Bactéries. Petit (167) a pu mettre en évidence chez certaines Actinomycées un corpuscule qui lui paraît être un noyau typique, mais n'a pas pu véri-

fier le fait chez *Actinomyces bovis*. On ne peut donc, à l'heure actuelle, se faire une idée précise de l'appareil nucléaire de ces végétaux, ce qui empêche toute comparaison avec le Bacille de Koch à ce point de vue.

Données fournies par les inclusions du cytoplasme

Le peu de notions que nous possédons sur l'appareil mitochondrial du Bacille de Koch autorise quelques considérations intéressantes au point de vue systématique. L'absence de plastes est un caractère commun au Bacille de Koch, aux Bactéries, aux Actinomycées, aux Cyanophycées et aux Champignons ; l'absence de chlorophylle rapproche la forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose des Bactéries, des Actinomycées et des Champignons, mais l'éloigne des Cyanophycées qui possèdent de la chlorophylle diffuse dans le cytoplasme. Toutefois, d'après Petit (166, 167), il existe des Cyanophycées sans chlorophylle, telle *Oscillospira Guilliermondi* Chatton et Pérard, parasite dans le cæcum du cobaye.

Un autre caractère important du Bacille de Koch est la présence de granules analogues à des corpuscules métachromatiques. La métachromatine est très fréquente chez les Algues et chez les Champignons ; nous devons insister sur le fait que des corpuscules métachromatiques ou des formations très analogues ont été signalés chez un grand nombre de Bac-

téries et chez quelques espèces dont nous avons constaté des caractères communs avec le Bacille de Koch. Nous avons signalé la présence de corpuscules métachromatiques chez le Bacille diphtérique et les Bacilles pseudo-diphtériques. D'après Gotschlich, dans les pathogenen Mikroorganismen (131), des formations de même valeur ont été mises en évidence chez le Bacille typhique par Büchner et L. Müller, chez le Vibron cholérique par Podwyszozi et Rahmer, chez le Bacille de la morve par Noniewicz, Galli-Valerio et G. Mayer. Krompecher (132) et Petit (167) ont trouvé des corpuscules analogues chez le Bacille du charbon ; ce dernier auteur signale les mêmes formations chez *Bacterium aceti* (Kützing). D'autre part, M. le professeur Rochaix, en collaboration avec Colin (177), a mis en évidence des granulations de Much, chez le Grasbacillus II et le Mistbacillus de Moeller et chez le Bacillus II de Tobler. Babès (49) a signalé des corpuscules métachromatiques chez le Bacille de Hansen. Enfin Petit (167) a mis en évidence des granulations identiques chez certaines Actinomycées. Les corpuscules métachromatiques et les formations similaires paraissent avoir peu de valeur pour la classification des végétaux inférieurs.

Données fournies par la membrane

Nous avons signalé que certains auteurs pensaient que la membrane du Bacille de Koch est formée de cellulose. Marpmann (146) s'est basé sur

ce caractère pour faire du parasite de la tuberculose un « Champignon cellulosique ». Mais nous devons faire remarquer que la cellulose seule ou associée à d'autres substances entre dans la constitution de la membrane des cellules d'un très grand nombre de végétaux. On la trouve chez la plupart des Algues et elle est présente dans la membrane de beaucoup de Champignons; enfin les travaux de Migula (152) ont montré qu'une substance de nature cellulosique peut entrer dans la constitution de la membrane de certaines Bactéries du genre *Sarcina*.

Signification biologique du Bacille de Koch

En ce qui concerne le rôle du Bacille de Koch dans le cycle vital du parasite de la tuberculose, nous devons tout d'abord nous demander si ce bâtonnet représente une forme végétative ou une forme reproductrice.

Les arguments qu'on peut invoquer en faveur de la valeur reproductrice du Bacille de Koch sont ses propriétés colorantes qui sont les mêmes que celles des spores bactériennes, et ses analogies avec les segments bacillaires des *Actinomyces*.

Comme le Bacille de Koch, les spores bactériennes sont acido-résistantes et nous avons vu que le Bacille de Koch se colore par les méthodes qui mettent en évidence les spores telles que celle de Møller et celle de V. Burke et Mary Dunning. L'aspect général sphérique de ces formes reproductrices

est bien différent de l'aspect en bâtonnet du Bacille de Koch. D'autre part, les spores bactériennes germent et donnent naissance à des bâtonnets, mais ne se divisent pas par scissiparité; le Bacille de Koch donne rarement, et dans des conditions tout à fait spéciales, naissance à des formes plus compliquées et de taille plus grande, la multiplication scissipare est son mode d'évolution le plus fréquent. Enfin, nous verrons, en nous occupant de la reproduction du parasite de la tuberculose, que le Bacille de Koch présente des propriétés biologiques bien différentes de celles des spores bactériennes notamment en ce qui concerne la résistance à la chaleur. Le Bacille de Koch n'est donc pas comparable à une spore bactérienne.

Foulerton (102) a tendance à admettre que les segments bacillaires des Actinomycées représentent des organes reproducteurs, car leur ensemencement sur des milieux neufs donne toujours naissance à une nouvelle forme filamenteuse. Nous avons vu que le Bacille de Koch présente des caractères communs avec ces formes. Mais nous verrons que ce bâtonnet ne se transforme en filament ramifié que dans des conditions particulières. D'autre part, Foulerton n'a pas constaté la division scissipare des segments bacillaires des Actinomycées, mais il admet cette division comme possible. Il semble donc que l'assimilation du Bacille de Koch à ces formes soit possible, mais qu'elle aurait besoin d'être plus solidement établie. En tout cas, il est difficile d'attribuer au Bacille de Koch un rôle re-

producteur analogue à celui que Foulerton attribue aux segments bacillaires des Actinomycées.

Nous nous occuperons plus loin des formes levures décrites chez le parasite de la tuberculose par Reenstierna (176). Or les ascospores de certaines Levures sont acido-résistantes ; on peut donc se demander si le Bacille de Koch ne pourrait pas être homologué à une ascospore de Sacharomycétées. Comme ces corps reproducteurs se forment toujours en un nombre constant pour une espèce donnée et qui ne dépasse pas 12 et ne peuvent plus se diviser après leur libération de la cellule-mère, il est absolument impossible d'homologuer le Bacille de Koch à une ascospore de ces Champignons.

Le Bacille de Koch ne peut donc en aucune façon être considéré comme une forme reproductrice.

Par contre, nous avons vu que le Bacille de Koch représente la forme du parasite de la tuberculose, qui se rencontre le plus souvent dans des conditions de végétation très diverses. Nous avons vu qu'il se multiplie par scissiparité et qu'il est comparable par sa taille et par la plupart des détails de sa structure aux éléments en bâtonnet des Bactéries du genre *Bacterium*. Comme chez les Bactéries, les formes bacillaires scissipares représentent des éléments végétatifs, il semble bien que le Bacille de Koch appartient à l'appareil végétatif de *Mycobacterium tuberculosis*.

Une autre question qui se pose à nous est de savoir si le Bacille de Koch représente un être unique

ou, comme le veut Fontès (100), un microorganisme colonial. Le savant brésilien fonde son opinion sur l'idée théorique que la granulation représente « l'unité vitale » et que chaque bâtonnet renferme plusieurs corpuscules. Nous avons vu que les granulations de Fontès représentent probablement des formations de réserve; cette opinion n'est donc pas soutenable. Nous pouvons faire la même objection à la conception de Vaudremer (196), qui veut que le Bacille de Koch résulte de l'union de plusieurs formes granulaires.

Le Bacille de Koch peut-il être considéré comme un stade inférieur d'un autre microorganisme ? Les arguments qui nous ont montré que ce bâtonnet représente l'appareil végétatif du parasite de la tuberculose sont peu en faveur de cette hypothèse, que nous devons maintenant examiner.

Nous avons vu que les Champignons supérieurs (Ascomycètes) peuvent présenter des organes reproducteurs d'aspect bacillaire. Comme les analogies entre ces formes et le Bacille de Koch sont très superficielles, on ne peut pas considérer le bâtonnet qui nous occupe comme un stade d'un Champignon supérieur.

En ce qui concerne les Actinomycées, nous avons signalé des analogies importantes entre le Bacille de Koch et les segments bacillaires de ces végétaux, à tel point que certains auteurs leur attribuent la même signification morphologique. Nous avons vu qu'une telle assimilation aurait besoin d'être plus solidement établie; toutefois malgré l'avis d'Hugo

Miehe (151), qui ne croit pas que le Bacille de Koch puisse résulter de la segmentation d'un organisme filamenteux, il est possible que ce bâtonnet représente un stade particulier d'une Actinomycée.

Parmi les microorganismes, chez qui la forme bacillaire est la plus fréquente, il existe un grand nombre d'espèces parasites et un nombre encore plus considérable d'espèces saprophytes, et il est des cas où des espèces saprophytes ressemblent beaucoup aux espèces pathogènes. Comme un des caractères qui distingue le plus le Bacille de Koch des formes bacillaires des Bactéries est son acido-résistance, nous devons nous demander si cette propriété n'a pas été acquise par *Mycobacterium tuberculosis* à la suite de son adaptation à la vie parasitaire ou, en d'autres termes, si le Bacille de Koch n'est pas la forme parasite et pathogène d'une espèce non acido-résistante. Cette conception a été soutenue par Ferran (95). Nous l'exposerons avec détails au chapitre suivant. Mais nous devons faire remarquer ici que, parmi les microorganismes qui végètent le plus souvent sous une forme bacillaire héréditairement acido-résistante, il existe des espèces parasites et des espèces saprophytes. Ce fait, qui vient à l'encontre de l'hypothèse de Ferran, ne constitue pas une preuve décisive ; il n'est pas impossible, comme l'ont fait remarquer en 1924 Bezançon et Philibert (64) à la Conférence internationale de Lausanne que les Bacilles paratuberculeux saprophytes, qu'on rencontre toujours au voisinage du bœuf et de

l'homme, représentent des Bacilles de Koch réadaptés à la vie libre.

Peut-on considérer le Bacille de Koch comme une Actinomycée dégradée par le parasitisme ? Les analogies entre ce bacille et les segments bacillaires des Actinomycées peuvent autoriser une telle conception, mais nous n'avons aucune preuve décisive en sa faveur.

Nous devons donc regarder le Bacille de Koch comme appartenant à l'appareil végétatif du parasite de la tuberculose. Il n'existe aucun argument décisif qui permette de le regarder comme la forme parasitaire d'un autre microorganisme. *Actinomycès* ou Bactérie du genre *Bacterium*.

Valeur systématique du Bacille de Koch

Les considérations précédentes nous permettent de nous faire une idée de la valeur systématique du Bacille de Koch.

Nous avons vu que la structure de ce bâtonnet l'éloigne nettement des Algues vraies, qui possèdent un noyau typique, un chondriôme bien différencié avec des mitochondries plastogènes et des chloroplastes.

Les Cyanophycées, dont il est d'usage de faire un ordre d'Algues, présentent avec le Bacille de Koch quelques caractères communs : comme lui, les Cyanophycées n'ont pas de chondriôme différencié et renferment des espèces, qui végètent souvent sous

une forme unicellulaire scissipare (Choorcoccées et Chamaesiphonées). Mais la grande taille des cellules, l'existence d'un corps central représentant l'appareil nucléaire, la présence de chlorophylle chez la plupart des espèces éloignent le Bacille de Koch de ces végétaux.

Avec les Champignons, le Bacille de Koch paraît présenter plus de caractères communs : comme eux il est dépourvu de chlorophylle et de mitochondries plastogènes, mais, chez les espèces les plus évoluées, il existe un noyau typique et un chondriôme bien différencié ne comprenant que des mitochondries qui n'élaborent pas. Nous devons aussi rappeler que la cellule de ces végétaux est en général d'une taille bien plus considérable que celle que constitue le Bacille de Koch ; les éléments, qui chez certains ont une forme et des dimensions qui pourraient rappeler ce dernier, représentent des organes qu'il est impossible d'homologuer avec lui. Comme chez les Cyanophycées, il existe chez les Champignons des espèces qui végètent le plus souvent sous une forme unicellulaire scissipare, auxquelles Hugo Miehé (151) a comparé la forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose ; elles appartiennent à la famille des Schizosaccharomycètes, groupe d'Exoacées, voisin des Saccharomycètes ou Levures ; le Bacille de Koch est réellement comparable à une cellule de ces Champignons.

Nous avons maintes fois fait mention du petit groupe des Actinomycées et nous avons vu que le Bacille de Koch présente un certain nombre de ca-

ractères communs avec cette famille. Les Actinomycées peuvent en effet se montrer sous la forme de bâtonnets tout à fait comparables au Bacille de Koch comme taille et comme aspect, bâtonnets qui apparaissent granuleux lorsqu'on les colore par les teintures d'aniline et qui possèdent parfois la propriété acido-résistante. Nous avons vu que l'assimilation biologique de ces formes au Bacille de Koch n'est pas absolument certaine et que l'appareil nucléaire ne peut pas être invoqué en raison des obscurités qui l'entourent. Toutefois l'absence de chlorophylle et de chondriôme différencié, le calibre des filaments végétatifs peut-être cloisonnés, l'aspect morphologique des segments bacillaires, la fréquence de l'acido-résistance sont des caractères suffisants pour justifier le rapprochement du Bacille de Koch et des Actinomycées.

Avec les Bactéries, le Bacille de Koch présente de nombreuses analogies. Comme ces végétaux, il se présente le plus souvent sous une forme unicellulaire scissipare. La cellule de beaucoup de Bactéries a une taille très analogue à celle du Bacille de Koch ; il existe aussi de nombreuses espèces de ce groupe présentant une forme en bâtonnet. La structure du Bacille de Koch paraît très analogue à celle des Bactéries ; il est probable que, comme chez ces êtres, l'appareil nucléaire est formé de très petites masses de chromatine éparses dans le cytoplasme ; l'absence de chondriôme différencié et de chlorophylle sont encore des caractères communs au Bacille de Koch et aux Bactéries.

Nous devons ajouter que plusieurs caractères éloignent le Bacille de Koch des formes bacillaires des Myxobactéries. L'absence de spores l'écarte de la famille des Bacillacées. On doit le rapprocher plutôt des espèces du genre *Bacterium*. L'aspect granuleux et l'irrégularité du contour autorisent à classer le Bacille de Koch auprès du Bacille diphtérique, des Bacilles pseudo-diphtériques et du Bacille de la morve.

Nous avons vu que le Bacille de Koch présente d'étroites analogies avec les variétés que Bezançon et Philibert (62) désignent sous le nom de Bacilles héréditairement acido-résistants. Non seulement tous ces microorganismes présentent les mêmes propriétés tinctoriales, mais encore ils ont le même contour irrégulier et le même aspect granuleux une fois colorés. Dans beaucoup de cas il est impossible de les différencier morphologiquement, à tel point que certains auteurs ont admis que le parasite de la tuberculose et les acido-résistants saprophytes représentent une seule et même espèce. Sans vouloir trancher la question nous devons signaler ici la parenté qui existe entre le parasite de la tuberculose, les parasites de la lèpre humaine et de la lèpre murine, le parasite de l'entérite hypertrophiante des Bovidés, les acido-résistants parasites des vertébrés à sang-froid et les acido-résistants saprophytes. C'est avec raison que Lehmann et Neumann (135) ont réuni toutes ces variétés dans le genre *Mycobacterium*.

En somme le Bacille de Koch rapproche surtout le parasite de la tuberculose des microorganismes désignés sous le nom « d'acido-résistants ». Il faut noter également des affinités réelles avec les Actinomycées et avec les Corynebactéries. La structure du Bacille de Koch, qui rappelle surtout celle des Bactéries, le rapproche certainement plus des Champignons que des Algues du groupe des Cyanophycées.

CHAPITRE II

LES FORMES BACILLAIRES NON ACIDO-RÉSISTANTES

Bien qu'il existe des termes de transition entre les bacilles fortement acido-résistants et ceux qui ne le sont pas, nous croyons devoir séparer l'étude des formes bacillaires non acido-résistantes de celle du Bacille de Koch, car plusieurs auteurs leur ont attribué, outre la propriété de se laisser décolorer par les acides, quelques caractères d'une certaine importance biologique et systématique.

Nous n'avons pas à nous occuper ici des formes, qui ont été distinguées à cause de leur propriété d'être décolorées par le Ziehl, mais de rester colorées par les méthodes de Much; nous avons montré en effet que ces derniers procédés colorent des éléments réellement acido-résistants. Nous verrons plus loin que les formes géantes passent souvent

par des stades filamenteux non acido-résistants ; on les distingue par leur taille considérable et leurs renflements ; nous n'avons pas à en tenir compte ici.

A l'étude des formes bacillaires non acido-résistantes est lié le nom du docteur Ferran, de Barcelone. Ce savant (217, 224) leur a attribué les noms de *Bactéries* α et ϵ , α représentant les bacilles non acido-résistants de la Nature, ϵ les bâtonnets ayant perdu l'acido-résistance au laboratoire ; γ désigne le Bacille de Koch typique végétant en voile sur les milieux liquides et δ la forme bacillaire acido-résistante des cultures homogènes de S. Arloing et de M. le professeur P. Courmont. Marmorek (241) désigne les formes bacillaires non acido-résistantes sous le nom de *bacilles primitifs*, et Masur (242) les nomme *bâtonnets bleus*.

CONDITIONS D'OBSERVATION

Les formes bacillaires non acido-résistantes ont été quelquefois signalées dans l'organisme des animaux sains et tuberculeux. Ferran (224) croit qu'elles sont fréquentes dans la Nature. Plusieurs auteurs en ont observé dans les cultures, et certains prétendent avoir pu, par des méthodes appropriées, rendre non acido-résistants des Bacilles de Koch ; Ferran (218) et Klebzow (234) y seraient parvenus en utilisant des échantillons de races humaine, bovine et aviaire.

*Les formes bacillaires non acido-résistantes
en vie parasitaire.*

Les recherches récentes de Hollande et Mlle G. Crémieux (227) paraissent avoir révélé, par l'observation directe, la présence de formes bacillaires non acido-résistantes dans l'organisme de l'hôte. En effet, en traitant des coupes successivement par le Ziehl et par le Gram, puis en les recolorant par l'hémalum, l'orange G aqueux et le vert lumière aqueux, ces auteurs ont observé, dans de très rares cellules épithélioïdes et dans de très rares cellules géantes, en même temps que des Bacilles de Koch, des bâtonnets teintés en bleu verdâtre contenant souvent des grains gramophiles.

Ferran (224) croit à la présence fréquente de sa Bactérie α dans les lésions tuberculeuses et pense ainsi expliquer l'absence de Bacilles de Koch dans un grand nombre d'altérations dont la nature tuberculeuse est indubitable. Au cours de la tuberculose pulmonaire spontanée de la vache, l'auteur (219, 220, 224) a constaté que ces bâtonnets peuvent recouvrir les parois des cavernes et aussi se rencontrer dans de petits foyers de suppuration, logés dans le parenchyme pulmonaire.

Kostyrko (236) prétend qu'il apparaît de nombreux bacilles non acido-résistants dans le sang d'animaux (lapins et cobayes) six à neuf heures après injection intrapéritonéale de Bacilles de Koch; au

bout de quarante-huit heures leur nombre diminue considérablement. Au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye, réalisée à la suite de l'inoculation de bâtonnets non acido-résistants, Ferran (220, 224) dit avoir trouvé des Bactéries α dans la plupart des cas à marche aiguë, alors qu'ils étaient rares dans les affections chroniques; en inoculant des crachats contenant la forme bacillaire de Koch, l'auteur (222) a parfois trouvé des bacilles non acido-résistants au-dessous de la croûte, qui recouvre les ulcères tuberculeux cutanés. Bataillon et Terre (207), injectant à des cobayes des cultures de leurs bâtonnets non acido-résistants, prétendent avoir obtenu des lésions tuberculeuses contenant des bacilles ne présentant pas la réaction d'Ehrlich, notamment au niveau du foie et de la rate.

En ce qui concerne les produits tuberculeux, Ferran (220, 221, 224) note la présence de bâtonnets non acido-résistants dans le liquide céphalo-rachidien d'un cas de méningite tuberculeuse, dans des crachats de phtisiques dans les sédiments urinaires d'un malade atteint de néphrite, dans les selles d'individus tuberculeux, dans certains flux vaginaux chroniques.

Enfin, le savant espagnol (220, 224) signale des formes semblables dans les déjections d'animaux sains tels que chiens et cobayes, et il en conclut que sa forme bacillaire non acido-résistante fait partie de la flore normale du contenu intestinal.

Les formes bacillaires non acido-résistantes dans la Nature

Ferran (224) croit que les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose sont très fréquentes dans la Nature. Il pense pouvoir expliquer la pandémie tuberculeuse par leur très grande abondance, dans le milieu extérieur.

*Les formes bacillaires non acido-résistantes
dans les cultures*

Des formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose ont été cultivées à partir de produits pathologiques et de certains produits d'excrétion d'animaux sains. D'autres fois, on les a vu apparaître dans des cultures de Bacilles de Koch et certains auteurs ont imaginé des procédés qui transformeraient ces bacilles en bâtonnets non acido-résistants.

**Les formes bacillaires non acido-résistantes
dans les cultures de produits
provenant de l'homme et des animaux**

Ferran (219, 220, 221, 222, 224) dit avoir obtenu des cultures pures de Bacilles tuberculeux non acido-résistants, à partir de la plupart des produits, dans lesquels il a signalé la présence de ces formes, notamment à partir de lésions pulmonaires bovines, d'expectorations de phtisiques, de liquides

céphalo-rachidiens, de sédiments urinaires d'un malade atteint de néphrite, de déjections de chiens. Les mêmes éléments ont été cultivés par ce savant, en ensemençant le sang du cœur d'un cobaye, inoculé deux mois auparavant avec des Bacilles tuberculeux non acido-résistants. Kostyrko (236) a obtenu des cultures sur divers milieux de bâtonnets non acido-résistants, à partir du sang d'animaux, où il avait constaté la présence de ces formes. Récemment Duffy (215) a isolé de douze crachats tuberculeux diverses formes bacillaires non acido-résistantes, qu'il rapporte à *Mycobacterium tuberculosis*.

Des cultures de formes bacillaires non acido-résistantes ont pu être obtenues par Bataillon et Terre (207), en ensemençant des produits provenant de grenouilles tuberculisées expérimentalement : les auteurs sont partis d'une souche humaine ; après un passage de trois jours sur la grenouille, ils ont obtenu un bacille acido-résistant cultivable à la température du laboratoire ; des reports de ce type dans les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille leur ont donné une forme nouvelle, dont les cultures contenaient, à l'état pur, des bacilles aréolés non acido-résistants.

**Apparition de formes bacillaires
non acido-résistantes dans des cultures
de Bacilles de Koch**

Le hasard a fait parfois découvrir des formes ba-

cillaires non acido-résistantes dans les cultures sur milieux glycélinés, où le parasite de la tuberculose végète presque exclusivement sous la forme découverte par Koch. Ledoux-Lebard (239) prétend qu'on peut en observer dans la plupart de ces colonies, même lorsqu'elles sont très jeunes. Cependant Reenstierna (246), dont l'attention a été spécialement attirée sur les formes non acido-résistantes, n'en a constaté que très rarement, sauf dans les cultures obtenues avec une souche spéciale. Sweany (247) considère comme anormaux deux échantillons de *Mycobacterium tuberculosis* qui lui ont donné des bacilles non acido-résistants.

Les formes bacillaires non acido-résistantes sont peut-être plus fréquentes dans les cultures de certaines souches très anciennement adaptées aux milieux artificiels. Wherry (252) a pu constater le fait en étudiant la souche 801 rapportée du laboratoire de Koch et qui, repiquée tous les trois mois, avait en 1913 subi 106 repiquages. A cette époque, les cultures de cette souche renfermaient toujours des bacilles non acido-résistants, mais ils étaient plus nombreux dans les colonies jeunes et dans les colonies végétant sur milieux non glycélinés, où ils n'arrivaient jamais à exister seuls. Karwacki (231) a observé des bâtonnets non acido-résistants dans des cultures de la même souche, ainsi que de la souche « Koch », de la souche humaine 1036 et d'une souche équine provenant de l'Institut Pasteur.

La présence de bacilles non acido-résistants dans

les cultures jeunes sur milieux riches est connue depuis longtemps. D'après Friedmann (226), cette particularité a déjà été signalée par Ehrlich, mais elle est connue surtout par les recherches de Klein (235) et de Marmorek (241).

Marmorek a étudié, au point de vue qui nous occupe, des cultures à la surface des milieux liquides ; il a remarqué que les voiles jeunes légers et minces renferment à peu près uniquement des bâtonnets non acido-résistants, tandis que les voiles âgés épais et verruqueux ne sont formés que de Bacilles de Koch. De plus, il a constaté que les expansions formées depuis peu de temps aux dépens des mycodermes anciens, soit à la périphérie, soit entre des plaques verruqueuses, ont le même aspect que les voiles jeunes et sont aussi constituées par des formes bacillaires non acido-résistantes. Récemment Reenstierna (246) a fait des observations analogues mais sur une seule souche particulièrement favorable, qui troublait le bouillon glycérimé au bout de deux jours, puis végétait en voile au bout d'une semaine ; au stade du trouble, le milieu ne contenait que de petits bâtonnets non acido-résistants, alors que le mycoderme était constitué par des Bacilles de Koch.

Des constatations analogues ont été faites dans les cultures sur milieux solides : Klein (235), qui a utilisé le sérum de cheval coagulé, a noté l'apparition de formes bacillaires non acido-résistantes entre le sixième et le douzième jour ; Marmorek (241) a observé les mêmes éléments dans de jeunes colonies

développées sur pomme de terre ; Dostal (214) a remarqué, que si on repique des Bacilles de Koch, habitués à végéter sur eau peptonée et salée, sur agar simple ou sur agar glycérimé, on obtient au bout de vingt-quatre heures des colonies, constituées uniquement par des bacilles primitifs ; au bout de cinq jours apparaissent des bâtonnets, qui restent colorés par la méthode de Much. Enfin, notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. Malartre (204), examinant des coupes de colonies développées sur pomme de terre, ont observé dans la zone profonde des bacilles faiblement acido-résistants, difficiles à distinguer de la substance interbacillaire cyanophile.

Récemment, M. C. Kahn et J.-C. Torrey (229, 230) ont réalisé, à l'aide du micro-manipulateur de Chambers, des cultures à partir d'un seul Bacille de Koch sur milieu de Long (milieu synthétique à l'asparagine analogue à celui de Sauton), additionné de 0,2 % de gélose et de 4,5 % de gélatine. Ils ont constaté que le Bacille de Koch subit plusieurs transformations, à la suite desquelles il apparaît des bâtonnets très fins, non acido-résistants, qui acquièrent très vite l'acido-résistance.

Marmorek (241) insiste sur le fait très intéressant que, lorsqu'on repique en série des colonies jeunes formées uniquement de bacilles primitifs, on voit se développer des cultures presque exclusivement constituées par des bâtonnets non acido-résistants : « On arrive de la sorte, en multipliant les cultures,

à obtenir par sélection une forme de Bacilles tuberculeux analogue aux bacilles primitifs ».

Cependant, il n'est pas certain que toutes les souches commencent par végéter sous la forme bacillaire non acido-résistante, avant de donner des Bacilles de Koch. Sur la plupart de nos coupes de colonies sur pomme de terre glycinée, nous n'avons pas distingué d'amas bacillaires non acido-résistants dans la zone profonde, et Reenstierna (246), ainsi que nous l'avons dit, n'a guère observé ces formes que dans les cultures d'une seule souche.

Plusieurs auteurs ont signalé la présence de formes bacillaires non acido-résistantes dans des cultures sur milieux pauvres. Dans une communication à la *Société de Biologie*, Vaudremer (248) a fait connaître qu'un Bacille tuberculeux humain et un Bacille tuberculeux bovin ont perdu l'acido-résistance, lorsqu'ils ont été repiqués sur gélose glycosée. Le même auteur (249, 250, 251) a fait des constatations identiques, en cultivant des Bacilles de Koch sur gélose au bouillon Martin et au bouillon de pomme de terre et sur bouillon de pomme de terre ou de pois lupin sans glycérine neutre à la phénolphtaléine. Sur les milieux gélosés, les colonies sont peu vigoureuses quand elles se développent dans des tubes à essais ordinaires, où l'aération est faible; elles sont très abondantes, lorsqu'elles sont très aérées, ce qui s'obtient en ensemençant largement sur de grandes surfaces d'agar, coulées en boîte de Roux; dans ces conditions, elles affec-

tionnent surtout le voisinage du liquide de condensation. En ce qui concerne le bouillon de pomme de terre ou de pois lupin, l'auteur a constaté que *Mycobacterium tuberculosis* se présente sous une forme bacillaire non acido-résistante dans les voiles qui recouvrent la surface du milieu, tandis que dans la profondeur se développent des formes géantes. Ørskov (243) a repris la question, en utilisant dix souches humaines, qu'il a essayé de cultiver sur eau peptonée à 0,5 %, bouillon glycosé à 1 %, eau peptonée glycosée, pomme de terre peptonée et pomme de terre au bouillon. Comme nous l'avons vu, quatre échantillons se sont adaptés rapidement à végéter dans la profondeur de ces milieux, mais deux seulement ont donné des formes bacillaires non acido-résistantes; la souche n° 3 a présenté de temps à autre dans les colonies jeunes quelques éléments non acido-résistants, la souche 20 K, au contraire, a fourni des bacilles primitifs en grand nombre, sans jamais devenir entièrement non acido-résistante.

Klebzow (234) est parti de Bacilles de Koch cultivés sur du bouillon de viande alcalinisé à l'aide de carbonate de soude et additionné de phosphate de soude, de peptone et de chlorure de sodium. A la suite de l'accommodation du parasite à ce milieu, il est apparu des bâtonnets non acido-résistants. Pour avoir ces formes à l'état pur, l'auteur a dû faire des repiquages sur milieux sans glycérine à alcalinité normale; dès qu'il constate un trouble, Klebzow repique sur du bouillon frais et il obtient après quatre ou cinq passages des bacilles qui ont

perdu à tout jamais la propriété acido-résistante.

Enfin, nous avons signalé plus haut, que notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (203 *bis*), a réussi à acclimater le Bacille tuberculeux à des milieux très pauvres (eau ordinaire et eau distillée). Nous devons mentionner ici que des Bacilles de Koch, ayant subi plusieurs repiquages successifs et ayant séjourné de longs mois dans l'eau, se sont transformés en bâtonnets non acido-résistants.

Nous avons vu que Reenstierna (246) a constaté l'apparition de bacilles primitifs dans des cultures liquides, au moment où apparaissait un trouble. On peut se demander si les Bacilles de Koch, habitués à végéter isolés les uns des autres en anaérobiose relative dans les cultures dites homogènes, n'ont pas une tendance particulière à perdre l'acido-résistance. Les recherches de plusieurs auteurs ont confirmé cette donnée et ont montré qu'une telle transformation se réalise surtout dans les milieux pauvres. S. Arloing et M. le professeur P. Courmont (205), repiquant en série dans du bouillon sans glycérine leurs cultures homogènes en bouillon glyciné, ont constaté, au fur et à mesure des repiquages successifs, une prédominance des formes bacillaires non acido-résistantes, les Bacilles de Koch n'apparaissant plus que dans les vieilles cultures. Ferran et Auclair ont réussi à obtenir des cultures formées uniquement de bâtonnets primitifs. Auclair (206) y

est parvenu en réalisant, comme les savants lyonnais, des cultures homogènes sur bouillon glycérimé sucré et peptoné, puis, en repiquant en série les bacilles ainsi modifiés dans des bouillons de plus en plus pauvres en sucre, en glycérine et en peptone. Quant à Ferran (217, 218, 220, 224), qui est parti de cultures de Bacilles de Koch sur bouillon peptoné glycosé et glycérimé, il a repiqué en série ces bâtonnets dans des bouillons chaque fois plus pauvres en hydrates de carbone et en peptone en prenant soin d'agiter quotidiennement les matras ensemencés. En procédant ainsi, l'auteur n'a obtenu, le plus souvent, que des formes bacillaires acido-résistantes; ce n'est que certaines souches qui lui ont donné des Bactéries ϵ . Dans la discussion qui a suivi la communication, présentée par Vaudremer le 5 février 1921 à la *Société de Biologie*, P. Armand-Dellile (212) a fait connaître qu'il a souvent obtenu, à l'aide de la méthode du savant espagnol, des cultures homogènes, constituées par des Bacilles tuberculeux non acido-résistants.

Nous devons signaler ensuite que le Bacille de Koch peut perdre l'acido-résistance, lorsqu'il est soumis à l'action de certains agents chimiques ou de certains végétaux inférieurs.

Comme substance chimique nous devons citer la saponine, employée autrefois, aux dires de Masur (242), par Dostal, et récemment utilisée par Arima, Aoyama et Ohnava (203), puis par Kirchner (233). A vrai dire, les savants japonais ont obtenu

des cultures de bacilles non acido-résistants, en se servant de milieux additionnés non seulement de saponine, mais encore d'un ferment, dissolvant les graisses, extrait de *Sapindus mukorosi* Gaertner. Quant à Kirchner, il a constaté que, en bouillon glycérimé et saponiné, *Mycobacterium tuberculosis* se développe dans la profondeur sous une forme bacillaire non acido-résistante.

Vaudremer (251) a étudié l'action sur le Bacille de Koch d'*Aspergillus fumigatus* Fresenius, Moisissure du groupe des Perisporiacées, dont les propriétés protéolytiques sont bien connues. L'auteur a préparé ses milieux, en filtrant sur bougie Chamberland L₃ du liquide de Raulin où s'était développée cette plante; en faisant macérer dans ce milieu « vivant » des Bacilles de Koch de souches humaine, bovine et équine, l'auteur a constaté au bout d'un mois que les colonies, qui toutes avaient gagné le fond des tubes, renfermaient surtout des bâtonnets non acido-résistants et des formes granulaires. Repiqués sur gélose simple, ces éléments ont donné en peu de temps des cultures abondantes formées de bacilles non acido-résistants, dont certains ressemblaient beaucoup à la Bactérie ϵ de Ferran. Il faut peut-être rapprocher de ces observations celles toutes récentes du savant brésilien Machado (240): cet auteur a rencontré une Mucédinée fortement amylolytique (il n'en donne malheureusement pas le nom), capable de priver les Bacilles de Koch de leur acido-résistance; en immergeant un voile formé par ces microorganismes dans une solution gly-

cosée à 5 %, à la surface de laquelle est ensemencé le Champignon, l'auteur a obtenu, au bout de deux ou trois mois des Bacilles tuberculeux non acido-résistants. Toutefois comme Machado ne dit pas si ces formes ont pu être repiquées, on peut se demander s'il s'agit d'éléments vivants.

Enfin, certains auteurs sont parvenus à faire perdre l'acido-résistance au Bacille de Koch en utilisant des procédés qu'il est impossible de rapporter à aucune des catégories précédentes. Kumbary (237) a préconisé trois milieux successifs: il commence par ensemencer ses Bacilles de Koch sur des pommes de terre imprégnées d'une solution aqueuse, faiblement alcaline, de glycérine à 6 % et d'alcool éthylique à 3 %; il obtient ainsi surtout à la troisième génération des cultures formées à la fois de bacilles acido-résistants et de bacilles qui ne le sont pas. Il repique ces colonies sur un bouillon de pomme de terre neutre, auquel est ajouté 6 % de glycérine et 4 % de glycose; dès que le milieu se trouble ou qu'il apparaît un voile, l'auteur fait de nouveaux repiquages sur un bouillon glycérimé à 6 %, fortement alcalinisé par l'ammoniaque; les cultures ainsi obtenues sont formées de bâtonnets non acido-résistants à l'état pur. Masur (242) a pu faire perdre l'acido-résistance à des Bacilles de Koch en utilisant la même méthode.

**Propriétés biologiques des formes bacillaires
non acido-résistantes**

Certains auteurs attribuent des propriétés biologiques particulières aux formes bacillaires non acido-résistantes qu'ils rapportent au parasite de la tuberculose.

C'est ainsi qu'ils admettent que ces bâtonnets se développent généralement bien sur les milieux pauvres et notamment sur le bouillon et la gélose sans glycérine. Toutefois Masur (242) prétend que ses bacilles non acido-résistants croissent lentement sur pomme de terre glycinée et Sweany (247) a signalé des cultures à développement lent et des cultures se développant rapidement. Ferran (217, 218, 220, 224), Auclair (206), Bataillon et Terre (207) ajoutent que leurs bâtonnets non acido-résistants sont capables de se multiplier à la température du laboratoire, bien que leur croissance soit plus rapide à 37°.

Ferran (219, 220, 224) a constaté que certaines de ses souches sont inodores; il insiste sur le fait que beaucoup dégagent une odeur de sperme humain très prononcée, que possèdent aussi certains produits tuberculeux. L'auteur attribue cette propriété à la sécrétion de spermine, et il indique des moyens de rendre « spermigènes » les souches qui ne le sont pas, car il pense que ce sont les plus pathogènes. Dans les vieilles cultures, cette odeur disparaît et fait place à l'odeur agréable des colo-

nies de Bacilles de Koch. Bataillon et Terre (207) signalent que leurs bâtonnets non acido-résistants liquéfient la gélatine ; Ferran (217, 218, 220) soutient le contraire et il ajoute que, dans les bouillons riches en peptone, ses Bactéries α et ε donnent de l'indol et qu'elles acidifient les milieux maltosés. D'après Vaudremer (251), les formes bacillaires non acido-résistantes, développées sur gélose non glycélinée, ne produisent pas de tuberculine.

En ce qui concerne l'aspect des colonies, rappelons que, dans les milieux liquides, les formes bacillaires non acido-résistantes végètent le plus souvent isolées en troublant uniformément le milieu, ainsi que l'ont signalé Ferran (217, 218, 220, 224), S. Arloing et M. le professeur P. Courmont (205), Auclair (206), P. Armand-Delille (212), Reenstierna (246). Masur (242) a constaté que dans les cultures sur bouillon glycéliné, il apparaît un trouble notable après vingt-quatre heures, puis il se forme un dépôt blanchâtre au fond du tube, au-dessus duquel apparaissent de minces filaments. Quand les bâtonnets non acido-résistants constituent un voile, il s'agit d'un voile très mince et léger, rappelant, d'après Marmorek (241) « la couche cirée de cholestérine, qu'on observe à la surface des sérums un peu vieillis ». La description des colonies sur milieux solides varie très sensiblement suivant les auteurs : Klein (235) prétend qu'elles ont l'aspect de petits points blancs arrondis, présentant au centre de petites saillies grisâtres d'aspect mat. Masur (242) les décrit comme plus blanches et plus sèches que cel-

les du Bacille de Koch. Auclair (206) leur attribue l'aspect d'un enduit blanc-grisâtre vernissé de consistance molle. Vaudremer (250, 251) donne une description assez analogue des colonies qu'il a vues se développer sur gélose simple. Celles des bacilles soumis à l'action du liquide aspergillaire sont, d'après l'auteur, grasses et épaisses. Il en est de même des cultures sur gélose au bouillon de pomme de terre, auxquelles Vaudremer attribue une teinte jaunâtre ou rosâtre. Bataillon et Terre (207) ont vu leurs bacilles modifiés en passant par la grenouille constituer des colonies brunâtres. Enfin Ferran (220) et Auclair (206) font remarquer que leurs cultures sur agar de bâtonnets non acido-résistants rappellent beaucoup celles du Colibacille et du Bacille d'Eberth.

MORPHOLOGIE DES FORMES .

BACILLAIRES NON ACIDO-RÉSISTANTES

CARACTÈRES MICROSCOPIQUES

On a décrit comme formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose deux sortes de microorganismes bien différents.

Duffy (215) a signalé un bacille sporulé sur lequel il donne peu d'indications morphologiques, se contentant de dire qu'il présente tous les caractères de *Bacillus subtilis* (Ehrenberg).

La plupart des auteurs ont décrit des formes bacillaires non sporulées. Certains admettent que l'aspect microscopique de ces éléments peut varier suivant les conditions de milieu. Masur (242) a constaté que les bâtonnets non acido-résistants qu'il a obtenus par la méthode de Kumbary ont tout à fait l'aspect de la forme découverte par Koch. Comme cette dernière, les bacilles primitifs, signalés dans les cultures jeunes par Marmorek (241), et les bacilles non acido-résistants, rencontrés par Ferran (220) dans l'expectoration des phtisiques, sont minces et assez allongés. Vaudremer (248) décrit les éléments, qu'il a cultivés sur gélose simple, comme des bâtonnets un peu plus gros que les Bacilles de Koch les plus fréquents; le même auteur (250, 251) signale d'autre part des formes bacillaires particulièrement allongées dans les cultures sur gélose au bouillon Martin et sur gélose au bouillon de pomme de terre. Ferran (218, 220) et Auclair (206) prétendent que, dans leurs cultures sur bouillon, les bâtonnets non acido-résistants sont plus longs et plus épais que les Bacilles de Koch. En vieillissant ces formes grandissent et peuvent, d'après ces auteurs, atteindre dix à quinze fois la longueur de ces derniers.

Vaudremer (251) insiste sur le fait que les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose ont un tracé sinueux; Masur (242) signale l'existence d'épaississements en tête d'épingle à chacune de leurs extrémités.

Sur les préparations, les bacilles primitifs appa-

raissent le plus souvent isolés unité par unité. Ferran (220) fait remarquer que parfois plusieurs articles placés bout à bout peuvent former des chaînettes à la façon de certains Streptobacilles.

PROPRIÉTÉS TINCTORIALES

Une des principales propriétés tinctoriales des formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose réside dans le fait qu'elles se décolorent par les acides, lorsqu'on les traite par les méthodes qui mettent en évidence l'acido-résistance.

Ces bâtonnets se laissent teindre par les couleurs d'aniline et notamment par le bleu de méthylène, le violet de gentiane, la thionine en solution aqueuse, mais il y a des variations notables dans l'intensité de la coloration. En ce qui concerne les bacilles provenant d'expectorations, Ferran (220) note que certains prennent facilement la teinture, tandis que d'autres ne se laissent colorer qu'avec difficulté, et l'auteur pense que les premiers sont nés dans les crachats, alors que les seconds proviennent des tissus pulmonaires infectés (cavernes). Ferran a constaté d'autre part que les bacilles cultivés sur milieux artificiels se teignent plus difficilement; par contre Auclair (206) a remarqué que les formes non acido-résistantes de ses cultures prenaient très rapidement les teintures. Marmorek a fait la même constatation en ce qui concerne les bâtonnets des colonies jeunes.

Vis-à-vis de la réaction de Gram, la manière de se comporter des formes bacillaires non acido-résistantes est variable. Ferran (220), ainsi que Bataillon et Terre (207) affirment que leurs bacilles ne gardent pas le Gram. Auclair (206) et Klebzow (234) admettent que, traités par cette méthode, leurs bâtonnets sont tantôt entièrement décolorés, tantôt teintés en violet noir, sans qu'il soit possible de saisir les causes de cette particularité; dans ses cultures sur milieux pauvres, Vaudremer (248, 250, 251) a toujours observé des bacilles primitifs gardant le Gram; il en est de même de Reenstierna (246) et de Masur (242).

STRUCTURE DES BACILLES PRIMITIFS

La structure des formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose est mal connue.

D'après certains auteurs, le corps bacillaire des bâtonnets non acido-résistants n'est pas uniformément apte à retenir la teinture. Bataillon et Terre (207) ont décrit un aspect aréolé, avec des points de condensation, aux formes qu'ils ont obtenues en passant par l'organisme de la grenouille et ils comparent à des tonnelets les bacilles, qui présentent un point de condensation à chaque extrémité. Kostyrko (236), Reenstierna (246), Duffy (215), Sweeney (247) insistent sur l'aspect granuleux de leurs bâtonnets non acido-résistants. Vaudremer (249, 250, 251) note le même aspect chez ses bacilles cultivés

sur gélose au bouillon Martin, sur bouillon de pomme de terre et sur gélose au même bouillon. Quant à Masur (242), il pense que, suivant les circonstances, les bâtonnets non acido-résistants peuvent apparaître homogènes ou granuleux ; il considère comme fréquents les individus à granulations bipolaires.

Hollande et Mlle G. Crémieux (227) ont observé dans des coupes d'organes, traitées successivement par le Ziehl et le Gram, puis recolorées à l'hémalum, à l'orange G aqueux et au vert lumière aqueux, des bacilles colorés en bleu verdâtre avec des granulations roses. L'acido-résistance de ces sphérules nous incite à les assimiler aux corpuscules chromophiles du Bacille de Koch et à les considérer comme voisines des corpuscules métachromatiques.

Klein (235) admet que le protoplasma des formes non acido-résistantes ne contient pas certaines substances qui confèrent au Bacille de Koch sa propriété tinctoriale la plus connue.

Certains auteurs ont cherché dans une modification de la structure de la membrane la cause de la transformation du Bacille de Koch en bacille primitif. En particulier Marmorek (241) suppose que la non acido-résistance des bâtonnets des cultures jeunes provient de ce que ces microorganismes n'ont pas encore eu le temps de fabriquer leur carapace de matières grasses et cireuses ; quant à Auclair (206), il croit que la couche d'adipo-cires qui entoure le Bacille de Koch est extrêmement réduite chez les formes non acido-résistantes.

La question des cils chez les bacilles primitifs

Tandis que Masur (242) admet que les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose sont immobiles, plusieurs auteurs, tels que Ferran (217, 218, 220), Auclair (206) pensent que ces éléments sont doués de mouvements propres. Auclair donne de la motilité des bacilles primitifs la description suivante: « Quand on les examine en goutte suspendue, on les voit s'agiter dans tous les sens et progresser dans le liquide à l'aide de mouvements d'ondulation parfois fort rapides ». Ferran admet que ces mouvements sont dus à la présence de cils, mais il n'en décrit pas la disposition. D'après Auclair, le Bacille tuberculeux non acido-résistant « possède des cils longs et nombreux; par leur enchevêtrement autour de l'élément microbien, ces derniers forment un lacis souvent inextricable ». Nous croyons devoir rapporter aux formes bacillaires non acido-résistantes, les bâtonnets décrits par Calmette (210) comme pourvus, à chacun des pôles, de cils en nombre variable, capables de s'enchevêtrer autour du corps microbien; ces formes proviennent, en effet, de très jeunes cultures, et l'auteur signale auparavant la non acido-résistance de beaucoup de bacilles des colonies nouvellement développées.

EVOLUTION DES FORMES

BACILLAIRES NON ACIDO-RÉSISTANTES

Nous avons vu que les formes bacillaires non acido-résistantes, rapportées au parasite de la tuberculose, peuvent, dans certaines conditions, subsister longtemps semblables à elles-mêmes. Nous savons d'autre part que les Bacilles de Koch sont susceptibles parfois de perdre l'acido-résistance et de se transformer en bâtonnets non acido-résistants. Nous devons ajouter que, d'après Reenstierna(246), ces formes peuvent aussi être issues de formes levures et être libérées lors de la désagrégation de ces éléments.

Plusieurs auteurs ont montré que les bacilles primitifs sont capables de récupérer l'acido-résistance et de retourner au Bacille de Koch. Ferran (224) n'est pas sûr que cette transformation soit directe et il se demande si, entre les deux formes bacillaires, il ne s'intercale pas un stade granulaire; Kostyrko (236) admet d'ailleurs que des granules acido-résistants peuvent naître à partir de bacilles primitifs. Auclair (206) et Vaudremer (251) ont signalé des formes géantes issues des formes bacillaires non acido-résistantes. Kostyrko (236) pense que des formes levures peuvent se développer aux dépens des mêmes bâtonnets. Enfin M. C. Kahn et J.-C. Torrey

(229, 230) les font dériver d'amas non acido-résistants, que nous étudierons avec les formes symplasmes.

Nous devrions dans cet article étudier le processus de toutes ces transformations. Nous préférons renvoyer aux chapitres, qui leur sont consacrés, tout ce qui a trait aux formes que nous n'avons pas encore décrites et nous n'étudierons ici que le développement des bacilles primitifs aux dépens des Bacilles de Koch, la vie de *Mycobacterium tuberculosis* à l'état de bacille non acido-résistant, et enfin la transformation en Bacilles de Koch des bâtonnets dépourvus d'acido-résistance.

TRANSFORMATION

des Bacilles de Koch en bacilles primitifs

Nous connaissons mal les facteurs qui déterminent la transformation du Bacille de Koch en bacilles primitifs. Le fait qu'on les obtient à l'état pur dans des cultures sur des terrains pauvres peut faire penser que leur apparition est liée à des conditions de milieu. Mais Ferran (224), Auclair (206), Reens-tierna (246) font remarquer que certaines souches seules donnent des cultures de bacilles primitifs; d'autre part, nous avons vu qu'il est possible d'adapter le Bacille de Koch à des terrains pauvres, sans que ses caractères se modifient. On ne peut donc pas invoquer le milieu pour expliquer cette transformation.

C'est pourquoi Ferran (224) pense que c'est à la suite de mutations brusques, analogues à celles observées par De Vries (213) chez les Phanérogames, que ces bâtonnets prennent naissance à partir des Bacilles de Koch (Bactéries γ): une première mutation brusque ferait apparaître parmi ces derniers une première espèce acido-résistante, troublant uniformément les milieux liquides (Bactérie δ); puis une seconde mutation brusque créerait une nouvelle espèce ϵ , émulsionnable, comme la précédente, mais non acido-résistante. Cette conception n'est pas à l'abri de la critique, car l'auteur admet que par « mutation ascendante » la Bactérie ϵ peut acquérir l'acido-résistance dans les milieux tuberculisables. Or il semble que, dans tous les cas de mutations brusques, observés par l'Ecole de De Vries et réunis dans l'ouvrage classique de Blaringhem (209), les espèces néoformées ne sont jamais retournées au type qui leur a donné naissance, quelles que soient les conditions de milieu.

Plusieurs auteurs admettent que les modifications que subissent les Bacilles de Koch, lors de cette transformation, sont peu sensibles: les bâtonnets s'allongent et s'épaississent progressivement; ils perdent peu à peu l'acido-résistance, mais pas avec la même intensité dans les diverses parties de leur corps bacillaire. Sur des préparations, traitées successivement par le Ziehl et le violet de gentiane, Auclair (206) a observé des bacilles présentant à la fois des plages teintées en rouge et des plages colo-

rées en violet; certains individus apparaissaient violets à une extrémité et rouges à l'autre.

Nous avons déjà signalé que, pour Klein (235), cette transformation résulte de ce que le protoplasma du Bacille de Koch abandonne les graisses qui lui confèrent l'acido-résistance; pour Auclair (206), on doit invoquer la disparition des substances grasses, qui entourent les bâtonnets acido-résistants.

VÉGÉTATION DU PARASITE

à l'état de bacille non acido-résistant

Nous avons vu que plusieurs auteurs pensent que les bacilles primitifs peuvent végéter et se multiplier dans les milieux les plus divers et entre des limites de température très écartées, notamment à la température du laboratoire et à la température de l'organisme des animaux à sang chaud. Ferran (224) suppose que ces formes sont capables de vivre et de se multiplier dans le sol et les déjections des animaux; il pense qu'elles font partie de la flore normale du contenu intestinal et que ce sont souvent elles qui se développent dans l'organisme tuberculeux. Auclair (206) admet que leur multiplication s'effectue par division scissipare.

Le parasite de la tuberculose peut-il végéter longtemps sous la forme bacillaire non acido-résistante? Il est des cas, où les bâtonnets primitifs ont une existence de courte durée et font place, en quelques jours, à des Bacilles de Koch. D'autres fois, le parasite se multiplie très longtemps sous la

forme bacillaire non acido-résistante, lorsque les conditions de milieu ne changent pas. Dans l'organisme de l'hôte, Ferran (224) pense que c'est la forme qui se développe dans les cas où *Mycobacterium tuberculosis* n'a pas le temps de s'adapter suffisamment au parasitisme pour devenir Bacille de Koch, ce qui a lieu notamment dans les cas d'inflammations intenses. Enfin Auclair (206), P. Armand-Dellile (212), Sweany (247), Masur (242) ont eu entre les mains des souches qu'il leur a été impossible de transformer et qui n'ont jamais fait retour au Bacille de Koch.

RETOUR AU BACILLE DE KOCH

En ne tenant pas compte des souches qui se maintiennent constamment non acido-résistantes, nous constatons que le retour des formes bacillaires non acido-résistantes au Bacille de Koch peut s'effectuer spontanément ou bien nécessiter des conditions de végétation particulières.

Ainsi les bâtonnets primitifs, observés dans des conditions favorables au développement du Bacille de Koch, ont toujours tendance, d'après Klein (235), Marmorek (241), S. Arloing et M. le professeur P. Courmont (205), M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (229, 230), à retourner au type acido-résistant classique, lorsque les cultures vieillissent; d'après ces auteurs, cette transformation s'effectue en quelques jours. Sweany (247) fait remarquer que ses souches non acido-résistantes, à croissance

lente, sont revenues tardivement à la forme bacillaire de Koch.

Souvent ce retour paraît lié à un changement des conditions de végétation : Bataillon et Terre (207) ont constaté le fait, lorsque se desséchait ou s'épuisait le substratum de leurs cultures de bacilles aréolés. Vaudremer (248, 249, 250, 251) a transformé en Bacilles de Koch tous ses bâtonnets non acido-résistants par enrichissement du milieu (adjonction de sérum frais non chauffé, repiquage sur milieux glycerinés). En ce qui concerne les formes obtenues sous l'action du liquide aspergillaire, ce retour s'est fait attendre dix mois.

Ferran (220, 222, 223, 224), nous l'avons vu, pense que le retour des formes bacillaires non acido-résistantes au Bacille de Koch résulte de « mutations ascendantes ». L'auteur n'a pas pu réaliser cette transformation *in vitro* ; il admet que les bâtonnets primitifs n'arrivent à récupérer l'acido-résistance qu'après une longue adaptation à la vie parasitaire ; à cet effet, l'expérimentateur doit les obliger à produire du pus : il y parvient au moyen d'inoculations sérieées de cobaye à cobaye, puis en inoculant ces bacilles maintes fois à un même animal, jusqu'à ce qu'il meure ; dans ce cas il sera possible de trouver dans ses organes des nodules tuberculeux contenant le plus souvent des Bacilles de Koch ; sinon il faudra inoculer le pus caséeux à un nouvel animal. L'auteur ajoute que cette transformation n'a lieu que dans les processus chroniques ; elle ne se produit pas, si des inflamma-

tions intenses tuent l'animal avant la formation de tubercules. Ferran suppose que des Bactéries non acido-résistantes de la Nature peuvent subir la même évolution dans l'organisme de l'homme ou des animaux réceptifs, provoquant ainsi des cas de tuberculose spontanée. Sweany (247) rapporte que ses souches non acido-résistantes à développement rapide n'ont fait retour à la forme bacillaire de Koch qu'après un ou plusieurs passages par l'animal.

On peut se demander pourquoi ce retour au type acido-résistant s'effectue si différemment suivant les cas. Auclair (206) pense que toutes les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose représentent des Bacilles de Koch, modifiés dans le même sens, mais à des degrés divers. Plus ces formes seront adaptées à vivre en dehors de l'hôte, plus il sera difficile de les ramener à l'acido-résistance.

Quel est le processus morphologique qui préside à cette transformation ? Les recherches de notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le docteur Malartre (204), et celles plus récentes de Sweany (247), paraissent montrer que le retour des bacilles primitifs à la forme bacillaire de Koch s'effectue progressivement, les granulations récupérant l'acido-résistance avant le reste du corps bacillaire. Ferran (224) n'est pas sûr que cette évolution soit directe ; il se demande si les bâtonnets non acido-résistants ne doivent pas, avant

de devenir Bacilles de Koch, passer par un stade granulaire; nous aurons à nous occuper de cette conception dans un chapitre ultérieur.

VALEUR BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES BACILLAIRES NON ACIDO - RÉSISTANTES

Comme pour le Bacille de Koch, nous commencerons ce chapitre en récapitulant les microorganismes qui présentent des caractères communs avec les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose.

*Microorganismes comparables aux formes bacillaires
non acido-résistantes du parasite de la tuberculose*

Les principaux caractères morphologiques des formes bacillaires non acido-résistantes du parasite qui nous occupe sont leur aspect en bâtonnet, leur multiplication scissipare, leur propriété de ne pas résister à la décoloration par les acides. Ces caractères sont ceux des éléments végétatifs de beaucoup de Bactéries et particulièrement de celles qu'on classe dans les familles des Bactériacées et des Bacillacées.

Aux formes bacillaires des Bacillacées nous devons comparer les formes sporulées, rapportées au parasite de la tuberculose par Duffy (215): d'après

l'auteur, ces bâtonnets présentent tous les caractères de *Bacillus subtilis* (Ehrenberg).

Plusieurs espèces de Bactériacées doivent être comparées aux formes non acido-résistantes du parasite de la tuberculose. Nous devons tout d'abord mentionner les microorganismes qui provoquent des affections très analogues à la tuberculose et qu'il est d'usage de grouper sous le nom de Bacilles pseudo-tuberculeux. Dans sa thèse de Doctorat, M. le professeur Léon Langeron (238) note qu'il s'agit de microorganismes apparaissant habituellement sous la forme de bâtonnets courts, souvent groupés en chaînettes, caractères qui se retrouvent chez certaines formes bacillaires non acido-résistantes rapportées au parasite de la tuberculose. Quelques pseudo-tuberculeux sont capables de vivre et de se multiplier à la température du laboratoire; d'après L. Langeron, c'est le cas des Bacilles de Grancher et Ledoux-Lebard, de Manfredi, de Lucet, de Zagari, de Dufourt et L. Langeron. La plupart provoquent chez l'animal réceptif une affection, qui diffère de la tuberculose notamment par sa marche rapide et dont les lésions renferment le microorganisme inoculé. Bataillon et Terre (207, 208) ont noté une ressemblance frappante entre leur bâtonnet obtenu par passage par l'animal à sang froid et les Bacilles pseudo-tuberculeux du type Malassez et Vignal.

Les Bactéries du groupe typhique ont été comparées par Ferran (217, 218, 220, 224) et Auclair (206) aux formes bacillaires non acido-résistantes du pa-

rasite de la tuberculose. Non seulement ces savants admettent que l'aspect général et les dimensions de ces microorganismes sont les mêmes, mais encore Auclair fait remarquer que la disposition pérित्रية des cils, qu'il a observée chez ses Bacilles tuberculeux non acido-résistants, se retrouve chez les espèces du groupe typhique. Ferran, comme Auclair, insiste sur le fait que, de même que ces derniers, les bacilles primitifs végètent dans les milieux liquides en produisant un trouble homogène; d'après Auclair, leurs cultures ressemblent tellement à celles de *Bacterium typhosum* Gaffky que, « lorsqu'on place côte à côte les cultures en bouillon des deux microbes, il est impossible, même à un œil exercé, de ne pas les confondre, surtout les premiers jours de leur développement ». Ferran (220) et Auclair (206) notent la même ressemblance en ce qui concerne les colonies obtenues sur milieux solides (agar). C'est particulièrement à *Bacterium coli* (Migula), que doivent être comparées les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose; car, d'après Ferran (217, 218, 220, 224), leurs cultures donnent de l'indol dans les bouillons riches en peptone et acidifient les milieux maltosés, comme celles du Colibacille. Cet auteur admet en outre que, comme ce dernier, les bacilles primitifs font partie de la flore normale du contenu intestinal et peuvent se multiplier à la température du laboratoire.

Klebow (234) admet des relations entre le genre *Pasteurella* et ses Bacilles tuberculeux non acido-résistants.

Reenstierna (246), Duffy (215) et Sweany (247) ont comparé leurs bâtonnets non acido-résistants au Bacille diphtérique. Vaudremer (251) a décrit un contour flexueux chez ces formes ; Masur (242) a noté des épaississements à leurs extrémités ; plusieurs auteurs ont signalé des individus granuleux ; tous ces caractères se retrouvent chez la forme bacillaire de *Corynebacterium diphtheriae*.

Il existe des microorganismes qui possèdent la propriété de végéter suivant les circonstances, sous la forme de bâtonnets acido-résistants ou non acido-résistants. Nous avons déjà cité dans le chapitre précédent des espèces qui acquièrent l'acido-résistance dans les milieux riches en graisse. Il est bien évident qu'on ne doit pas spécialement rapprocher les bâtonnets non acido-résistants du parasite de la tuberculose de ces bacilles, dont l'acido-résistance est liée à la composition du milieu.

Parmi les microorganismes réunis par Bezançon et Philibert dans le groupe des « Bacilles héréditairement acido-résistants », il existe des variétés qui possèdent des formes non acido-résistantes. Nous avons là une raison de plus de comparer ces microorganismes au parasite de la tuberculose. Notons tout d'abord que, d'après Friedmann (226), le Bacille de la tortue se présente, dans les colonies jeunes, sous une forme bacillaire non acido-résistante, fait à rapprocher des observations de Klein (235) et de Marmorek (241) chez *Mycobacterium tuberculosis*. De même Cantacuzène (211) a observé des bâtonnets non acido-résistants dans des colonies du micro-

organisme de la Thimothée âgées de deux à quatre jours. Récemment Jelin (228) a publié le résultat de ses recherches sur la culture des formes filtrables de cette dernière espèce; ces travaux paraissent montrer que, au cours de son évolution, ce microorganisme passe par un stade en bâtonnet non acido-résistant avant de devenir le bacille acido-résistant bien connu. Malgré les obscurités qui entourent la question des cultures du parasite de la lèpre, nous devons mentionner que Reenstierna (245) a cultivé à partir d'un léprome des bâtonnets non acido-résistants rappelant beaucoup le Bacille diphtérique, et que Kedrowsky (232) pense que les formes acido-résistantes sont rares dans les cultures de *Mycobacterium leprae*, mais qu'on y trouve souvent des éléments non acido-résistants ressemblant à la même Corynebactérie.

Il est difficile de se rendre compte si on doit comparer les bacilles primitifs aux bâtonnets non acido-résistants rencontrés chez les microorganismes, qui, comme ceux de Czaplewski, Fraenkel, Neufeld II, Ørskov et Jensen, semblent intermédiaires entre les Bacilles héréditairement acido-résistants et les Bacilles acido-résistants accidentels.

Enfin, bien que l'assimilation biologique en soit douteuse, il semble que, comme le Bacille de Koch, les formes en bâtonnet non acido-résistantes peuvent être comparées aux segments bacillaires des Actinomycées. Il n'est pas sans intérêt de rappeler ici que *Actinomyces astéroïdes* (Eppinger) apparaît dans les cultures sous forme de filaments non acido-

résistants, qui se dissocient en donnant des formes bacillaires qui acquièrent ensuite l'acido-résistance. Quant à *Actinomyces pulmonalis* (Roger, Sartory et Bory), il est parfois acido-résistant en vie parasitaire, il ne l'est jamais dans les cultures.

Signification biologique

des formes bacillaires non acido-résistantes

Avant de rechercher la place qu'occupent dans le cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis* les bacilles non acido-résistants que nous venons de décrire, nous devons nous demander si on doit réellement en faire des formes du parasite de la tuberculose ¹.

Si on se reporte à ce que nous avons dit plus haut on peut, en effet, émettre des doutes à ce sujet : la morphologie de certains de ces bâtonnets est si différente de celle du Bacille de Koch qu'il est difficile de concevoir qu'elles dérivent de cette forme uniquement par perte de l'acido-résistance. D'autre part, les divergences des auteurs, en ce qui concerne la résistance de leurs bacilles au réactif de Gram, peuvent faire soupçonner que tous n'ont pas observé la même espèce. A ces objections vient s'ajouter le

1. Nous ne discuterons pas ici la question, que posent les théories de Ferran, de savoir si les formes bacillaires non acido-résistantes représentent une espèce, née par mutation brusque, différente du bacille acido-résistant découvert par Koch. Nous avons montré page 182 qu'il s'agit probablement d'une erreur d'interprétation.

fait que plusieurs savants, comme Auclair (206), P. Armand-Delille (212), Sweany (247), Masur (242), ont eu en main des souches qu'il leur a été impossible de faire retourner à aucune des autres formes du parasite de la tuberculose. Enfin l'existence de Bacilles pseudo-tuberculeux non acido-résistants capables de provoquer des lésions très voisines de celles qu'engendre *Mycobacterium tuberculosis*, enlève aux résultats des expériences sur les animaux une grande part de leur signification.

Nous pouvons sans grande crainte d'erreur admettre comme une impureté le bâtonnet sporulé décrit par Duffy (215). Nous avons vu que le Bacille de Koch prend le Gram; on peut soupçonner les formes bacillaires non gramophiles, signalées par Ferran (220), Bataillon et Terre (207), d'être elles aussi des impuretés. Cette remarque s'applique particulièrement aux bacilles que ces derniers auteurs ont obtenus par passage par l'organisme de la grenouille, car ils ont tous les caractères de certains pseudo-tuberculeux.

Faut-il donc admettre que toutes les formes bacillaires non acido-résistantes rapportées au parasite de la tuberculose sont des microorganismes de contamination? Nous ne le croyons pas. Il semble que les bacilles primitifs des cultures jeunes observés par Marmorek (241), dont la morphologie rappelle beaucoup celle du Bacille de Koch, sont réellement des formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose. Il en est de même des

bâtonnets non acido-résistants signalés dans les cultures homogènes par S. Arloing et M. le professeur P. Courmont (205), ainsi que des bacilles de Vaudremer (248, 249, 250, 251), qui dans des milieux riches ont récupéré l'acido-résistance. Cet auteur signale une grande analogie entre les formes bacillaires qu'il a obtenues dans le liquide aspergillaire et la Bactérie ϵ de Ferran. Il est possible que certains bacilles du savant espagnol soient réellement des stades biologiques de *Mycobacterium tuberculosis*.

Maintenant que nous sommes sûrs de l'existence chez le parasite de la tuberculose de formes bacillaires non acido-résistantes, nous devons établir leur signification dans la vie de ce parasite.

Ce que nous avons dit du Bacille de Koch nous permet d'affirmer que les formes bacillaires non acido-résistantes appartiennent à l'appareil végétatif du parasite de la tuberculose.

Ferran (217, 218, 220, 221, 222) et Auclair (206), qui ont obtenu des souches croissant et se multipliant aux températures basses, considèrent les bâtonnets non acido-résistants comme la forme saprophytique de *Mycobacterium tuberculosis*. La question du saprophytisme du parasite, qui nous occupe, est très à l'ordre du jour à l'heure actuelle: récemment Fontès (225) a présenté un rapport sur la question au Congrès Pan Américain de la tuberculose. Nous n'avons pas à nous occuper ici de la conception des auteurs qui pensent que les « acido-

résistants » de la Nature représentent des formes saprophytes de *Mycobacterium tuberculosis*. Toutefois le fait qu'il existe des microorganismes acido-résistants se multipliant aux températures basses, n'est pas en faveur de la conception qui veut que le Bacille de Koch soit la forme parasitaire d'un microorganisme non acido-résistant. D'autre part, bien qu'aucune preuve décisive n'ait été apportée contre elles, les expériences de Ferran n'ont jamais été définitivement confirmées. L'existence de Bacilles pseudo-tuberculeux capables de se multiplier aux températures basses rend plausible l'hypothèse que la Bactérie α est une variété de pseudo-tuberculeux. Il est donc douteux que les formes bacillaires non acido-résistantes représentent des formes saprophytiques du parasite de la tuberculose.

A l'encontre de cette conception, nous pouvons noter que Philibert (244) considère les formes bacillaires non acido-résistantes de *Mycobacterium tuberculosis* comme des individus tératologiques, et Sweany (247) pense qu'il s'agit de formes de dégénérescence. Ces conceptions cadrent mal avec la présence de ces bâtonnets dans les colonies jeunes.

En somme, la signification biologique des bacilles primitifs est très mal connue. Il se peut que, dans certains cas, ils résultent de la dégénérescence de Bacilles de Koch. Mais il semble que, dans les colonies nouvellement formées, ils représentent des stades jeunes du parasite qui deviendront ensuite des bâtonnets acido-résistants. Peut-être faut-il y voir

des formes, nées aux dépens de certains éléments reproducteurs, qui, dans des conditions qui nous échappent, pourraient constituer des races fixées.

*Valeur systématique des
formes bacillaires non acido-résistantes*

Par leur aspect général en bâtonnet et leur reproduction scissipare, les formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose rappellent les formes bacillaires des Bactéries.

Nous ne nous occuperons pas des affinités des formes sporulées qui n'appartiennent certainement pas au cycle de *Mycobacterium tuberculosis*. La présence de bâtonnets non acido-résistants rapproche donc le parasite de la tuberculose surtout des espèces de la famille des Bactériacées.

Klebzow (234) croit pouvoir admettre que le Bacille de Koch est un stade acido-résistant d'une espèce de *Pasteurella* ; Masur (242) n'a pas pu confirmer le fait.

Ferran (217, 218, 220, 224) et Auclair (206) ont signalé de nombreux caractères communs, aussi bien morphologiques que biologiques, aux espèces du groupe typhique (Colibacille surtout) et aux bâtonnets non acido-résistants, qu'ils rapportent au parasite de la tuberculose. Le savant espagnol croit pouvoir conclure de ses recherches que le Bacille de Koch est un Colibacille modifié. Cette parenté n'est pas admise par tout le monde. Masur (242) affirme que ses « bâtonnets bleus » n'ont rien de commun

avec *Bacterium coli*. Il se peut, d'ailleurs, que les Bacilles tuberculeux non acido-résistants trouvés dans la Nature par Ferran n'appartiennent pas au cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis*. On ne peut donc admettre sans réserves des relations étroites entre le parasite de la tuberculose et les espèces du groupe typhique.

Bataillon et Terre (207) ont considéré comme des formes du parasite de la tuberculose des Bacilles du type Malassez et Vignal. En réalité, de nombreux auteurs n'ont jamais pu transformer ces variétés en Bacilles de Koch et ont reconnu que les affections qu'elles provoquent présentent des caractères un peu différents de ceux de la tuberculose. La présence de formes en bâtonnet non acido-résistant chez *Mycobacterium tuberculosis* n'autorise pas à admettre une étroite parenté entre le parasite de la tuberculose et ces microorganismes.

Ce que nous devons surtout noter, ce sont les analogies constatées par Reenstierna (246), Duffy (215), Sweany (247) entre les bacilles primitifs et les formes bacillaires de *Corynebacterium diphtheriae*. Le contour irrégulier de ces bâtonnets et leur aspect granuleux sont des arguments pour rapprocher le parasite de la tuberculose de celui de la diphtérie.

D'autre part, comme les « Bacilles héréditairement acido-résistants » peuvent parfois présenter des formes bacillaires non acido-résistantes, la présence de « bâtonnets bleus » chez *Mycobacterium tuberculosis* confirme la parenté déjà signalée entre ce microorganisme, les acido-résistants parasites des

animaux à sang froid et les acido-résistants saprophytes.

Nous devons enfin signaler que l'existence chez le parasite de la tuberculose de bâtonnets non acido-résistants est en faveur du rapprochement entre cette espèce et les Actinomycées. Nous avons vu en effet qu'*Actinomyces asteroïdes* présente des formes bacillaires dépourvues d'acido-résistance qui acquièrent ensuite cette propriété.

En somme, l'étude des formes bacillaires non acido-résistantes vient confirmer les affinités, déjà signalées à propos du Bacille de Koch, entre le parasite de la tuberculose, les Bactéries, les « acido-résistants », le parasite de la diphtérie et les Actinomycées.

CHAPITRE III

LES FORMES GÉANTES

Sous le nom de *formes géantes*, nous désignerons avec Metchnikoff (360) des formes très remarquables du parasite de la tuberculose. Il est possible que Babès (284) les ait constatées et dessinées dès 1885, mais la première description en a été donnée en 1887 par Nocard et Roux (369), et elles ont été bien étudiées peu après par Metchnikoff (360). Ces formes sont allongées, renflées aux extrémités ; elles peuvent, dans les stades extrêmes, atteindre une taille très considérable par rapport au Bacille de Koch et devenir filamenteuses et ramifiées ; elles ressemblent alors au mycélium de certains Champignons inférieurs. Elles ont reçu de Hayo Bruns (278) le nom de *formes mycéliennes*, de Gessard et Vaudremer (304) celui de *formes mycobactériennes*, de Vaudremer (404) celui de *formes en Streptothrix*.

CONDITIONS D'OBSERVATION

Les formes géantes du parasite de la tuberculose n'ont jamais été observées très fréquemment, et c'est souvent dans des circonstances fortuites qu'elles se sont révélées aux bactériologistes. Il est rare de les rencontrer en vie parasitaire; dans certaines conditions de culture, elles apparaissent parfois en grand nombre.

Les formes géantes en vie parasitaire

Les formes géantes se rencontrent rarement au cours de la tuberculose spontanée.

Elles ont surtout été signalées dans les crachats d'individus atteints de tuberculose pulmonaire, ainsi que l'attestent les observations de Metchnikoff (360), Coppen Jones (283), Marpmann (354), Craig (285), von Weismayr (407), Cerbelaud (282), Lobstein (345). Notre maître M. le professeur Guiart (307) pense que la découverte de ces formes dans l'expectoration peut être considérée comme un élément favorable de pronostic. D'après Philibert (377), des formes géantes ont été aussi signalées par Jousset dans les épanchements pleuraux.

Ces observations qui, à notre connaissance, n'ont pas été suivies de cultures, ne sont pas à l'abri de la critique, car Sartory (384) a montré que *Actinomyces pulmonalis* (Roger, Sartory et Bory) peut se présen-

ter dans les crachats associé au Bacille de Koch sous des formes rappelant tout à fait les individus ramifiés du parasite de la tuberculose.

Néanmoins l'existence de formes géantes en vie parasitaire est prouvée par les résultats expérimentaux de plusieurs auteurs.

C'est ainsi que Babès et Levaditi (264 *bis*, 265) ont signalé des individus filamenteux et ramifiés au centre de foyers actinophytiques, développés dans les méninges de lapins ayant reçu, par voie intracérébrale ou intrarachidienne, 1 centimètre cube d'une culture peu virulente de tuberculose humaine. Les images sont particulièrement nettes, trente jours après l'inoculation. Ces résultats ont été confirmés par Lubarsch (351), qui a observé au centre de foyers actinophytiques à la fois des Bacilles de Koch et des filaments ramifiés. Notons en passant que les formes géantes de ces foyers n'ont absolument pas la même signification que les massues de la zone périphérique, comme on pourrait être tenté de le croire en lisant certains mémoires.

Dalous (287), inoculant à un pigeon des Bacilles de Koch de race aviaire, a provoqué une fois des lésions pulmonaires caséeuses contenant des formes ramifiées acido-résistantes.

Chez des rats blancs inoculés avec des Bacilles de Koch, Ledoux-Lebard (339) a trouvé des formes géantes au niveau d'abcès évoluant lentement dans le poumon et dans la rate.

Metalnikow (359) s'est adressé à la chenille de la Teigne des ruches, *Galleria melonella* L., qui est ca-

pable de digérer la cire. L'auteur, injectant à cette larve des doses massives de Bacilles tuberculeux humains et bovins, a constaté qu'on ne la tuberculise pas; en suivant l'expérience d'heure en heure, on constate que les bâtonnets sont peu à peu phagocytés. Dans quelques cas où les phagocytes avaient englobé un petit nombre de bacilles, Metalnikow a constaté que, avant d'être désintégrés, certains éléments bacillaires augmentent de longueur et de largeur et se renflent aux extrémités, prenant souvent des aspects en raquette en même temps que l'acido-résistance tend à disparaître. Ces images paraissent représenter des formes géantes peu évoluées.

Enfin Vaudremer et Mondet (405, 404), au cours d'expériences de vaccination, ont inoculé à des cobayes des Bacilles de Koch virulents dans le cul-de-sac sous-conjonctival gauche. Dans les lésions de témoins, non vaccinés, les auteurs ont trouvé, en même temps que de nombreux granules cyanophiles, « quelques formes en massue et quelques formes bourgeonnantes ».

Les formes géantes dans les cultures

Bien que Droba (292) prétende avoir eu entre les mains des échantillons de *Mycobacterium tuberculosis*, apparaissant dans les cultures sur milieux usuels sous l'aspect de filaments très ramifiés, il semble que les formes géantes s'observent rarement dans les colonies placées dans les conditions

favorables à la végétation des Bacilles de Koch. Certains auteurs ont signalé des formes géantes dans des cultures de produits tuberculeux, mais, le plus souvent, ces formes ont été observées dans des tubesensemencés avec des Bacilles de Koch.

Les formes géantes dans les cultures de produits tuberculeux

A partir de crachats tuberculeux, Spengler (393) a cultivé sur peptone somatosée glycinée un type particulier, qu'il nomme l'*humano longus* et qui se présente sous l'aspect d'éléments plus épais que le Bacille de Koch et pourvus de renflements terminaux et de ramifications. Comme cette variété a été observée surtout chez des malades orientaux, l'auteur se demande s'il ne s'est pas trouvé en présence d'une association des parasites de la lèpre et de la tuberculose. Récemment Vaudremer (404), ensemençant dans son bouillon de pomme de terre, et sur gélose au même bouillon le pus de quatre abcès froids, a observé quelque fois des formes en massue et une fois une forme en *Streptothrix*. Karwacki (322), cultivant sur certains milieux, et notamment dans de l'eau de pomme de terre, des produits tuberculeux additionnés de citrate de soude, a vu se développer des colonies ne contenant que des individus en *Streptothrix*. Les produits en question, qui tous renfermaient des Bacilles de Koch, ont été deux fois des crachats, trois fois du pus tuberculeux, trois fois du liquide pleural et une fois

du liquide céphalo-rachidien. Enfin Fontès et Barbosa da Cunha (297) ont constaté une prédominance des mêmes formes dans des cultures sur Petroff et pomme de terre glycinée de pus, provenant de lésions expérimentales ; les cobayes, qui les ont fournies, avaient été inoculés avec des Bacilles de Koch, maintenus pendant 90 jours dans du bouillon simple à la température du laboratoire et sous l'action d'une lumière diffuse.

Les formes géantes dans les cultures à partir du Bacille de Koch

L'apparition des formes géantes dans les cultures de la forme bacillaire acido-résistante est liée à des conditions encore mal connues. Les facteurs suivants ont été invoqués par les auteurs, comme influant sur leur développement : la race du parasite, l'âge de la culture, le pouvoir végétatif des bacilles ensemencés, la valeur nutritive du milieu, l'action de l'oxygène, les effets de quelques agents physiques et chimiques et même de certains végétaux inférieurs.

Influence de la race du parasite

Des formes géantes ont été observées chez les diverses races du parasite de la tuberculose. Maffucci (353) a remarqué que les souches aviaires donnent naissance à des formes géantes avec une facilité remarquable et il a cru qu'elles étaient l'apanage de

la race des oiseaux ; le fait a été confirmé depuis par Straus (397), Lubarsch (351), Dalous (287), S. Arloing (262), Minder (365).

Les souches humaines peuvent, elles aussi, donner naissance à des formes géantes, ainsi que l'ont constaté Fischel (295), Hayo Bruns (278), Coppen Jones (283), Dorset (291). Wolbach et Ernst (408), S. Arloing (261, 262), Vaudremer (401) ont vérifié cette donnée et ont en outre montré l'existence des mêmes formes chez la race bovine. Le grand bactériologiste lyonnais fait remarquer toutefois que, dans les mêmes conditions de culture, les souches aviaires fournissent beaucoup plus de formes mycéliennes que les souches adaptées à l'organisme des mammifères.

Nous ne parlerons pas ici des microorganismes, qu'on rattachait autrefois au parasite de la tuberculose, comme races des animaux à sang froid. Ces variétés, chez qui les formes géantes sont particulièrement fréquentes, paraissent spécifiquement distinctes de *Mycobacterium tuberculosis*. Nous en dirons quelques mots plus loin.

Influence de l'âge de la culture

On peut observer des formes géantes dans des cultures réalisées à 37° sur des milieux favorables au développement du Bacille de Koch, c'est-à-dire dans les conditions qui paraissent se rapprocher le plus de celles de la vie parasitaire. Coppen Jones (283), Hayo Bruns (278), Hugo Miehe (363) et,

d'après ce dernier, S. Rosenblat ont noté leur présence dans des colonies jeunes; elles y seraient d'ailleurs fort rares. Mais la plupart des auteurs n'admettent leur existence que dans des cultures d'au moins trois mois et, d'après Klein (330), elles deviennent de plus en plus nombreuses, à mesure que la colonie vieillit. C'est dans des cultures de plusieurs mois sur sérum glyciné, que Nocard et Roux (369) ont trouvé les formes géantes, qui ont servi à leur description princeps. Depuis elles ont souvent été observées dans des conditions analogues, notamment par Metchnikoff (360), Klein (330), Fischel (295), Hayo Bruns (278), Coppen Jones (283), Straus (397), Minder (365).

Influence du pouvoir végétatif des bacilles ensemencés

Tout récemment Karwacki (321) est venu annoncer que, lorsque le Bacille de Koch se trouve dans des conditions défavorables à son développement ou bien quand son existence est menacée, il peut revenir à la forme en *Streptothrix*. Dans un travail communiqué à la *Société polonaise de Biologie*, l'auteur semble avoir surtout en vue les individus, provenant de cultures repiquées au delà des délais habituels (après un ou deux ans et même parfois après huit et dix ans) et, par conséquent, le plus souvent desséchées. Ces bacilles ont donné des formes géantes particulièrement remarquables, lorsqu'ils ont été repiqués, suivant les cas, sur le milieu à l'œuf de Dorset ou dans l'eau de pomme de terre.

Influence de l'oxygène

Les observations, faites par Coppen Jones (283) sur des coupes histologiques de colonies de *Mycobacterium tuberculosis*, ont paru démontrer que l'oxygène a une influence favorable sur le développement des formes géantes. Il semble, toutefois, que ces recherches ne sont pas à l'abri de la critique, ainsi que nous l'avons exposé à propos du Bacille de Koch.

D'autres auteurs, comme Wolbach et Ernst (408), ont signalé une action favorisante de l'oxygène sur l'apparition des individus filamenteux. Les observations de S. Arloing (261) sur des parasites cultivés sous pression paraissent confirmer ce point de vue; en effet, dans ces cultures, les formes géantes sont, d'après l'auteur, bien mieux caractérisées au niveau du voile que dans la profondeur du milieu.

A l'encontre de ces constatations, nous devons mentionner que, d'après Vaudremer (402, 404), les formes géantes sont relativement fréquentes dans les cultures homogènes, où les parasites végètent en anaérobiose relative. Ce savant a constaté le fait chez des échantillons cultivés à l'intérieur du bouillon glyciné (race homogène de S. Arloing et P. Courmont), mais surtout en étudiant les individus adaptés au bouillon de pomme de terre ou de pois lupin sans glycérine neutre à la phénolphtaléine: alors que les colonies développées en voile à la surface de ces milieux sont formées de bacilles

non acido-résistants, il apparaît dans la profondeur du liquide des formes géantes très caractérisées.

Une observation personnelle, qui présente quelques analogies avec les précédentes, doit être rapportée ici : dans un tube de Sabouraud glycoséensemencé le 4 juillet 1927, et qui a fourni une abondante récolte de Bacilles de Koch, il est apparu, au bout de cinq mois, de l'eau de condensation, qui est venue baigner les colonies développées dans la région la plus déclive, en sorte que des parasites ont pu s'y disséminer. Des prélèvements de ce liquide réalisés le 28 novembre ainsi que le 12 et le 20 décembre 1927, nous ont montré des formes géantes, qui, bien que peu nombreuses, nous ont paru moins rares que dans les colonies végétant à l'air libre.

Influence de la valeur nutritive du milieu

Wolbach et Ernst (408) ont observé des formes géantes surtout dans les milieux riches (milieux au cerveau et à l'œuf); de même Karwacki (321) a vu souvent ses individus en *Streptothrix* apparaître sur milieu de Dorset.

D'autres auteurs, et surtout Vaudremer, ont obtenu les mêmes éléments en utilisant des milieux pauvres. Gessard et Vaudremer (304) ont vu se développer des formes géantes, en cultivant des Bacilles de Koch sur des pommes de terre non glycerinées en contact, soit avec une décoction de 500 grammes de viande dans un litre d'eau, soit avec de l'eau

peptonée à 2 %, soit avec de l'eau distillée, tous ces liquides neutralisés à la soude. Ces savants (304, 404) ont aussi utilisé des milieux synthétiques. Quand ces liquides n'ont pas été solidifiés par addition de gélose à 2 %, les auteurs ont réalisé leurs ensemencements sur des supports inertes (mèches de lampe) en contact avec le milieu. Partant de la solution de Gessard de composition :

Succinate d'ammoniaque . . .	0 gr. 5
Phosphate bipotassique . . .	0 gr. 5
Sulfate de magnésie.	0 gr. 25
Chlorure de calcium.	0 gr. 125
Eau distillée.	100 gr.,

ils ont supprimé peu à peu le sel de calcium, le sel de magnésie et enfin le phosphate, pour ne plus garder que le succinate d'ammoniaque. Le parasite de la tuberculose a poussé sur tous ces milieux ; les préparations faites avec les colonies, ainsi obtenues, ont montré, en même temps que des Bacilles de Koch, des formes géantes et des formes levures.

Comme nous l'avons déjà signalé, Vaudremer (400, 401, 402, 403, 404) a observé des formes géantes bien caractérisées dans la profondeur de tubes de bouillon de pomme de terre ou de pois lupin sans glycérine, ensemencés avec des Bacilles de Koch. L'auteur ajoute que ces formes dominent un mois après l'ensemencement, quand les cultures sont maintenues à l'étuve à 38° ; il faut deux mois pour obtenir le même résultat à la température du laboratoire. Enfin, ce savant a remarqué que les mêmes éléments ramifiés apparaissent dans le bouillon

de pomme de terre, après filtration des cultures ; nous reviendrons plus tard sur cette question.

Karwacki (321) a également obtenu des formes en *Streptothrix*, en cultivant dans de l'eau de pomme de terre des Bacilles de Koch à pouvoir végétatif affaibli. Par contre, lesensemencements réalisés par Fessler (294) dans le milieu de Vaudremer sont restés stériles.

Les souches homogènes de S. Arloing et P. Courmont peuvent donner sur milieux pauvres des colonies remarquables par le beau développement des formes géantes. C'est ainsi que des individus extrêmement ramifiés ont été obtenus en quinze à vingt jours par notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 259, 257), en transportant une race homogène humaine sur la gélose au bouillon de pomme de terre de Vaudremer. Au bout d'un an les colonies renfermaient ces éléments en grand nombre. Ces cultures repiquées en série sur le même milieu ont gardé constamment les mêmes caractères. Hawthorn (313) a obtenu des formes géantes, en ensemençant des bacilles de race homogène en eau peptonée ; dès le troisième jour cet auteur a vu apparaître des individus ramifiés, mais ces formes sont restées relativement rares lors du vieillissement des cultures.

L'ensemencement des Bacilles de Koch sur des milieux pauvres est loin de transformer tous les échantillons en formes géantes ; dans leurs cultures sur gélose au bouillon de pomme de terre, notre

maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (256) ont eu entre les mains une souche particulièrement favorable; les mêmes savants (258) n'ont constaté que de très faibles modifications chez les formes bacillaires acido-résistantes qu'ils ont cultivées sur eau simple.

Action des agents physiques

Certains agents physiques paraissent favoriser la transformation du Bacille de Koch en formes géantes.

Les effets de la température ont été souvent étudiés et, depuis longtemps, on s'est rendu compte que les bâtonnets acido-résistants se transforment en formes géantes, lorsqu'on les soumet à des températures supérieures à celle de l'organisme de l'hôte. Dès 1888, Metchnikoff (360) a vu apparaître au bout de vingt jours des formes géantes très caractérisées dans des cultures placées dans une étuve à 43°5. Maffucci (353) et Dalous (287) ont pu observer les mêmes éléments chez des échantillons de race aviaire soumis à des températures de 44° ou de 45°; Maffucci a réussi à transformer en formes géantes presque tous les bacilles d'une culture de la même race, en la maintenant pendant dix-huit jours à 50°. Enfin S. Arloing (261) a obtenu des formes géantes bien caractérisées, en amenant graduellement à végéter à 44° 5 et à 45°5, des bâtonnets cultivés depuis plusieurs années, en culture homogène, dans le bouillon glycérimé.

Les effets des températures inférieures à celle de la vie parasitaire ont été moins étudiés. Cependant dès 1889, Dixon (288), qui avait découvert par hasard des formes renflées dans une culture de Bacilles tuberculeux, fit séjourner cette culture plusieurs jours à la température du laboratoire. Des préparations faites à ce moment renfermaient des individus ramifiés. Dixon n'indique malheureusement pas comment se sont comportés des tubes témoins laissés à l'étuve à 37°. Nous avons essayé de reprendre le problème, en portant à la température du laboratoire des cultures de *Mycobacterium tuberculosis* sur pomme de terre glycinée, qui, après cinq jours d'étuve à 38°, présentaient une croissance vigoureuse. Comme nous l'avons rapporté dans le chapitre consacré au Bacille de Koch, nous avons utilisé les deux souches humaines HA et H 1036, dont les cultures sur milieux riches à 38° ne nous ont, pour ainsi dire, jamais montré de formes géantes. Pendant l'été 1927, au cours duquel ces expériences ont été réalisées, la température de la pièce, où nous travaillions, oscillait entre 28° et 32°. Les cultures des deux souches ont continué à croître, mais lentement, pendant trois ou quatre mois; tandis que les colonies issues de la souche H 1036 ont, dans l'ensemble, conservé leurs caractères, celles qui provenaient de HA ont présenté des formes géantes en général peu remarquables, mais relativement fréquentes. Ces éléments ont été observés surtout sur des préparations faites à la suite de séjours de vingt-six et de quarante-cinq jours à la tempé-

rature du laboratoire; ils sont devenus de plus en plus rares, à mesure que le parasite s'est adapté à cette température; sur une préparation faite cent cinquante jours après le transfert, il n'y avait presque que des Bacilles de Koch.

Nous avons vu que, d'après Vaudremer (402, 404), les formes géantes peuvent se développer dans la profondeur du bouillon de pomme de terre non glyciné, aussi bien à l'étuve à 37° qu'à la température du laboratoire; la croissance serait seulement plus lente aux températures basses.

Les effets des hautes pressions ont été étudiés par S. Arloing (261). Cet auteur a obtenu des formes géantes, en soumettant des Bacilles bovins et humains en culture homogène à une pression de 2 atm. 5 dans l'étuve à 37°. A la dix-huitième génération, ces formes étaient nombreuses; les colonies végétant dans la profondeur étaient constituées par des éléments allongés et renflés aux extrémités, les individus, croissant en voile à la surface du milieu, se présentaient sous l'aspect de filaments ramifiés.

Nous devons ajouter ici que la pression osmotique du milieu de culture est peut-être aussi un facteur favorisant l'apparition des formes géantes. Nous dirons quelques mots de la question en étudiant l'influence des agents chimiques sur le parasite de la tuberculose.

Enfin comme les formes géantes sont relative-

ment fréquentes dans les cultures homogènes, qui ont été soumises à des mouvements d'agitation répétés, on peut se demander si les agents mécaniques ne peuvent pas intervenir dans la transformation des Bacilles de Koch en formes géantes.

Effets des agents chimiques

Certaines substances qui, à faibles doses, favorisent la multiplication du Bacille de Koch, peuvent, en quantité plus considérable, aider au développement des formes géantes.

Ainsi Dixon (289) aurait observé ces formes dans des cultures de Bacilles de Koch réalisées à 40° dans des tubes d'agar contenant une proportion de glycérine, plus forte que normalement, mais qu'il ne précise pas.

D'autre part Skschivan (390) et Loeb (346) ont étudié les effets de la concentration du chlorure de sodium dans les milieux, où cultivaient divers microorganismes. Chez *Mycobacterium tuberculosis*, la végétation sous la forme bacillaire acido-résistante a lieu lorsque la concentration de ce sel ne dépasse pas 2 %. Des formes ramifiées de ce parasite ont été obtenues par Skschivan, en transportant des bâtonnets de race aviaire sur milieu de Hankin, agar au bouillon de poisson contenant 3 à 4 % de chlorure de sodium. Loeb est arrivé au même résultat, en ensemençant des Bacilles tuberculeux sur un milieu gélosé contenant 2 à 4 % du même sel et 6 % de glycérine.

D'autres auteurs ont étudié l'action de substances chimiques, normalement toxiques pour le parasite de la tuberculose.

Ainsi Fischel (295) a vu apparaître des formes géantes, au bout de quatre semaines, dans des cultures de Bacilles de la race aviaire et des races des mammifères ensemencés sur agar glyciné bori-qué et sur agar glyciné, contenant 2 % d'une solution saturée de thymol.

Certains expérimentateurs sont partis de cultures homogènes de S. Arloing et P. Courmont: Péju et Rajat (374), repiquant des bacilles de cette provenance sur eau peptonée contenant 4 % d'iodure de potassium, ont obtenu des formes géantes remarquables à la 5^e ou 6^e génération. Notre maître M. le professeur F. Arloing, collaborant avec M. le professeur agrégé L. Thévenot (260), a observé des formes semblables, en cultivant une race homogène en eau peptonée glycinée additionnée de traces infinitésimales de sels organiques de terres rares (néodyme, praséodyme, samarium, lantane, etc.).

Comment agissent les agents chimiques ? Fischel (295) croit qu'ils ont une action stimulante. Maaszen (352), qui a étudié l'influence de plusieurs sels minéraux sur un grand nombre de Bactéries, et notre maître M. le professeur Beauverie (269), à la suite de ses recherches sur le polymorphisme des Champignons, font intervenir surtout l'augmentation de pression osmotique que ces agents confèrent au milieu. Cette explication cadre bien avec les résultats

obtenus en faisant agir des substances non toxiques à des concentrations exagérées. On peut toutefois se demander si ce facteur intervient seul, puisque nous avons vu que Manceaux, soumettant des Bacilles de Koch à des pressions osmotiques de plus en plus considérables par adjonction au milieu de doses croissantes de sulfate de magnésie, n'a observé aucune modification de ces bâtonnets jusqu'au moment où la végétation est devenue impossible. Enfin Thiercelin et Jouhaud (398), à la suite de leurs études sur le polymorphisme de l'Entérocoque, se demandent si les formes filamenteuses ne résulteraient pas de la division normale des éléments bactériens à l'intérieur d'une gaine, durcie par l'agent chimique.

Action des végétaux inférieurs

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que, sous l'action des substances élaborées par *Aspergillus fumigatus* Fresenius, Vaudremer a constaté la transformation fréquente des Bacilles de Koch en formes bacillaires non acido-résistantes. En étudiant des souches récemment acclimatées, Vaudremer, Puthomme et Paulin (406), ont trouvé dans le liquide aspergillaire des individus allongés et ramifiés, qui se transformeraient d'ailleurs rapidement en formes granulaires.

Des formes géantes ont aussi été signalées par Dorset (291) dans une culture de tuberculose humaine sur bouillon, contaminée par un *Streptothrix*.

On peut se demander si les individus en Y, que l'auteur rapporte à *Mycobacterium tuberculosis*, représentent bien des stades de ce parasite.

Les formes géantes dans les cultures de Bacilles tuberculeux non acido-résistants

Les formes géantes ont été rarement obtenues à partir des formes bacillaires non acido-résistantes. Cependant Vaudremer (399) a vu se développer en huit jours des éléments mycéliens dans des tubes d'eau peptonée à 2 %,ensemencés avec des bacilles ayant perdu l'acido-résistance sur gélose simple ou gélose glycosée.

Aspect et structure des colonies à formes géantes

Les colonies du parasite de la tuberculose, renfermant des formes géantes, présentent-elles un aspect spécial? Certains auteurs l'ont dit, mais le fait est loin d'être constant. En tout cas, dans les milieux liquides, les formes géantes peuvent, comme les Bacilles de Koch, pousser en voile à la surface ou végéter isolées dans la profondeur à la manière des échantillons de race homogène. En ce qui concerne les cultures sur milieux solides, Fischel (295) décrit ses colonies à individus ramifiés comme de petites masses sèches et rugueuses, souvent confluentes, rappelant beaucoup celles du parasite de

l'actinomycose. Par contre, Lubarsch (351) constate qu'on trouve les formes géantes surtout dans les cultures membraneuses humides et mamelonnées et non dans les colonies écailleuses et sèches. Karwacki (323) note que ses colonies d'individus en *Streptothrix* constituent souvent des masses arrondies, saillantes et pénétrant profondément dans le milieu; d'autres fois elles ont l'aspect d'un enduit membraneux et ridé; leur couleur serait très variable, blanche, jaune, brune, olivâtre, grise ou rougeâtre.

Nous connaissons mal les rapports entre les Bacilles de Koch et les individus filamenteux dans les cultures renfermant à la fois ces deux formes du parasite. Le seul auteur qui ait abordé le problème est Coppen Jones (283). Comme nous l'avons déjà signalé, cet auteur, examinant des coupes histologiques de colonies sur agar glycérimé âgées de trois mois, prétend avoir constaté que la zone adjacente au milieu est constituée par des bacilles, alors que la région périphérique est formée de filaments ramifiés parallèles. Ces observations nous paraissent contestables car plusieurs auteurs et nous-mêmes n'avons pas retrouvé dans les colonies du parasite de la tuberculose la structure décrite ci-dessus.

MORPHOLOGIE DES FORMES GÉANTES

CONDITIONS D'EXAMEN

Comme les formes bacillaires, les formes géantes du parasite de la tuberculose ont été le plus souvent observées sur des frottis. Parce que ces éléments sont peu fréquents dans les cultures sur milieux usuels, Fischel (295) et Coppen Jones (283) ont admis que leur rareté était due aux procédés peu ménagers dont on use dans les méthodes courantes de la Microbiologie ; Coppen Jones recommande, pour l'observation de ces formes, les macérations en solution alcoolique de Ranvier et les coupes histologiques de colonies, après inclusion dans la paraffine. A la vérité, plusieurs savants et nous-mêmes n'avons pas constaté d'éléments ramifiés en examinant des coupes de cultures de *Mycobacterium tuberculosis*. D'autre part, certains auteurs, et notamment notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 259, 257) ont observé sur des frottis des formes géantes très remarquables. On ne peut donc accuser la méthode des frottis d'être la seule cause de leur rareté.

La coloration de ces formes a été le plus souvent réalisée par les méthodes couramment usitées en Bactériologie. Pour la recherche de l'appareil nucléaire du parasite de la tuberculose, nous avons coloré des formes géantes à l'hématoxyline ferri-

que ; les images obtenues ont été décrites au cours de l'exposé de la structure du Bacille de Koch.

ASPECT MICROSCOPIQUE

L'aspect microscopique des formes géantes est assez difficile à bien décrire. On distingue en effet deux catégories morphologiquement bien différentes de ces formes ; d'une part des individus allongés et renflés, d'autre part des individus ramifiés ; nous sommes obligé de réunir ces formes, qui paraissent représenter deux stades du même processus, mais pour la commodité de l'exposition, nous allons les décrire séparément.

Les formes géantes non ramifiées sont beaucoup plus allongées que les formes bacillaires : leur longueur peut atteindre plusieurs fois celle du Bacille de Koch ; leur diamètre peut être très important : il est fréquent d'observer des individus, dont l'épaisseur est quatre ou cinq fois supérieure à celle des bâtonnets acido-résistants, atteignant le diamètre du Bacille du charbon dans le sang.

Leur grand axe est fréquemment en ligne droite ou à peine sinuée, mais Mafucci (353) a observé aussi assez souvent des individus fortement recourbés. Ce qui caractérise avant tout les formes non ramifiées, c'est l'existence de renflements plus ou moins accusés à l'une ou aux deux extrémités, ce qui leur donne l'aspect de baguettes de tambour (fig. 12 a) ou d'haltères allongées (fig. 12 b). Nous avons par-

fois observé des renflements intermédiaires entre les renflements terminaux (fig. 12 c) ou même des



FIG. 12. — Formes géantes observées dans le liquide de condensation d'une culture de tuberculose humaine maintenue 147 jours à 38° sur Sabouraud glycosé. Fixation à l'alcool à 95°, coloration suivant la méthode de Rosenblat (Dessin original, 28 novembre 1927).

régions renflées plus ou moins médianes chez des individus à extrémités minces. Le plus souvent, il s'agit d'épaississements progressifs mais nous

croyons devoir aussi rapporter à ces formes les individus en raquette observés par Metalnikow (359) dans l'organisme de la chenille de la Teigne des ruches.

Dans certaines cultures, les formes géantes ne dépassent pas ce stade, mais elles peuvent s'allonger considérablement, ainsi que l'a constaté S. Arloing (261) dans quelques unes de ses cultures homogènes, amenées à végéter entre 44° 5 et 45° 5.

Plus intéressantes sont les formes géantes ramifiées. Il semble que les ramifications prennent naissance sur des bâtonnets ayant déjà subi une élongation, c'est-à-dire sur les spécimens que nous venons de décrire. Ces dernières peuvent se présenter sous l'aspect de petits bourgeons latéraux, parfois renflés, souvent branchés à angle droit sur le filament primitif, comme on peut l'observer en d, e et f sur la figure 12 ; on peut aussi rencontrer des bourgeons formant un angle aigu avec le filament principal. D'autres fois, les ramifications sont filamenteuses et de longueur très variable, pouvant se brancher à angle droit ou à angle aigu, ainsi qu'on l'observe en g. Des aspects intéressants d'individus n'ayant que des ramifications de premier ordre sont représentés par les formes en Y signalées par Dorset (291) et Cerbelaud (282), et par les formes en V observées par ce dernier auteur.

Des ramifications de second ordre ont été mentionnées par Metchnikoff (360) et Hugo Mische (363) et figurées par Coppen Jones (283) et Migula (364).

Nous avons pu observer un individu présentant ce caractère dans une culture sur pomme de terre glycélinée de la souche humaine HA, portée pendant cinq jours à l'étuve à 38° et maintenue ensuite soixante-six jours à la température du laboratoire. Cet individu est dessiné sur la figure 13.

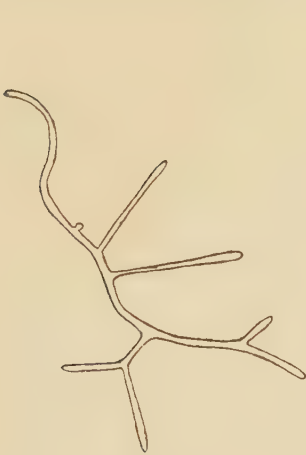


FIG. 13



FIG. 14

FIG. 13. — Forme géante à ramification de second ordre provenant d'une culture de la souche HA sur pomme de terre glycélinée, laissée 5 jours à 38° et 66 jours à la température du laboratoire (Dessin original exécuté d'après une préparation non colorée).

FIG. 14. — Forme géante à ramifications multiples provenant d'une culture de race homogène sur gélose au bouillon de pomme de terre (d'après F. Arloing et A. Dufourt).

Enfin les cultures sur gélose au bouillon de pomme de terre, réalisées par notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 259, 257), ont fourni des formes bien plus ramifiées. Au bout de

vingt jours, les auteurs ont observé des individus à ramifications plusieurs fois bifurquées ; dans les cultures âgées d'un an, ils signalent des prolongements filamenteux arborescents, portant des subdivisions multiples. De même Karwacki (324) décrit comme formant un feutrage très touffu les formes en *Streptothrix*, qu'il a obtenues en cultivant sur des milieux appropriés des Bacilles de Koch à vitalité réduite. Ces formes géantes rappellent réellement les filaments mycéliens des Champignons, ce qui justifie l'appellation de *formes mycéliennes*, que leur attribuent certains auteurs.

Le plus souvent, chaque ramification part isolément du filament qui lui a donné naissance ; Hugo Mische (363) a montré que, dans certains cas, il peut apparaître deux bourgeons au même point.

La forme de ces ramifications est assez variable. Souvent, il s'agit de filaments assez régulièrement cylindriques ; d'autres fois ce sont des formations terminées par un épaississement progressif, qui peut, d'après Metchnikoff (360), présenter une constriction transversale ; certaines ramifications peuvent se renfler brusquement et donner les intumescences en raquette observées par Fischel (295) et par Péju et Rajat (374). S. Arloing (261) a signalé des ramifications cassées brusquement ; il s'agit probablement d'altérations dues à la technique brutale du frottis.

Quoiqu'il en soit nous devons distinguer d'une part des formes ramifiées épaisses, à ramifications courtes et renflées : ce sont celles que Vaudremer

(403) a comparé aux bactéroïdes de la Bactérie des nodosités des Légumineuses; d'autre part, des individus qui conservent un diamètre faible et dont les ramifications sont longues et régulièrement étroites. C'est à ces individus qu'on devrait réserver le terme de formes en *Streptothrix*, car ils rappellent beaucoup les filaments de l'appareil végétatif des espèces du genre *Actinomyces* (= *Streptothrix* Cohn). Il existe d'ailleurs tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes.

Il est difficile de donner une idée exacte de la taille des formes géantes ramifiées, tant leur aspect est variable, suivant leur développement. En ce qui concerne l'épaisseur, le filament principal présente fréquemment des dimensions analogues à celles que nous avons constatées chez les individus non ramifiés. En principe les ramifications ont un diamètre d'autant plus faible qu'elles sont plus éloignées du filament principal; notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 259) font remarquer que, chez les formes arborescentes, les derniers rameaux ont la taille des bâtonnets acido-résistants les plus fréquents. Toutefois, au niveau des renflements, l'épaisseur de certaines ramifications peut atteindre ou même dépasser celle du filament principal. Pour ce qui est de la longueur, on conçoit qu'elle subisse des variations notables; elle peut atteindre des dimensions très considérables par rapport à celle du Bacille de Koch; une forme ramifiée très longue figurée par Migula (364) mesure environ 50 μ .

Quoi qu'il en soit, le contour des formes géantes ramifiées ou non est loin d'être toujours parfaitement régulier. A part les renflements terminaux, il est rare que les filaments présentent partout le même calibre ; le plus souvent leur trajet est marqué par un certain nombre de régions plus dilatées et d'étranglements plus ou moins étroits. Dans les cultures à formes géantes on peut rencontrer des individus assez irréguliers, tel l'individu représenté en h sur la figure 12, qu'il est impossible de ne pas assimiler aux formes dont nous nous occupons en ce moment.

Plusieurs auteurs pensent que les formes géantes ramifiées peuvent porter des organes reproducteurs. Nous décrirons ces formations en nous occupant de la reproduction du parasite de la tuberculose.

PROPRIÉTÉS TINCTORIALES

Les formes géantes se distinguent nettement du Bacille de Koch par leurs propriétés tinctoriales.

Leur principale caractéristique, à ce point de vue, est leur perte de l'acido-résistance : les formes géantes sont d'autant moins acido-résistantes qu'elles sont mieux caractérisées. Le degré extrême a été observé par Vaudremer (400, 401, 402, 404) chez des individus développés dans la profondeur du bouillon de pomme de terre, et par notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (257), chez les formes

très ramifiées de leurs cultures sur gélose au même bouillon. Ces individus ne restent pas colorés lorsqu'on les traite par la méthode de Ziehl. S. Arloing (261), notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (256), Vaudremer, Puthomme et Paulin (406), Karwacki (324) ont signalé des formes géantes non acido-résistantes, portant des granules acido-résistants; le savant polonais a plusieurs fois remarqué, chez des individus, décolorés par les acides, des segments entiers ayant gardé la teinture.

Les formes géantes se laissent teindre par les colorants d'aniline avec une intensité variable: elles prennent mal le bleu de méthylène, lorsqu'elles sont jeunes, et ne le prennent plus quand elles sont âgées d'un an. Notre maître M. le professeur Arloing et son collaborateur (257) les ont facilement colorées avec le vert de méthyle, le violet de gentiane, le bleu de Roux et la fuchsine phéniquée à froid.

Vaudremer prétend que les formes géantes ne prennent pas le Gram; les savants lyonnais ont constaté que, traités par cette méthode, les individus des colonies jeunes gardent faiblement la teinture, alors que ceux des cultures âgées d'un an la gardent bien plus fortement. Ces auteurs font également remarquer que certaines formes géantes sont uniformément colorées par ce procédé, alors que d'autres présentent des granulations gramo-philées très nombreuses et très rapprochées.

STRUCTURE DES FORMES GÉANTES

La première question que nous devons nous poser à propos de la structure des formes géantes est la suivante : les individus filamenteux du parasite de la tuberculose représentent-ils des organismes à structure continue ou à structure cloisonnée ? La plupart des auteurs sont partisans de la première conception. Cependant S. Arloing (261) prétend que, lorsqu'on colore ces formes par le Ziehl et qu'on les décolore fortement par un acide, on observe à l'intérieur de certains filaments un protoplasme interrompu par des incisures nettes, comme s'il s'agissait d'individus pluri-articulés. Nous n'avons pas pu observer de formations analogues ; les formes géantes, que nous avons examinées à l'état vivant où colorées à l'hématoxyline, ne nous ont pas montré de cloisons typiques. Certaines figures publiées par notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (256), montrent des filaments qui paraissent réellement cloisonnés. Il est donc difficile de trancher la question. Toutefois, on peut supposer que les formes géantes peu évoluées ont une structure continue et que le cloisonnement n'a lieu que lorsque les individus en *Streptothrix* atteignent un développement important.

Nature de la ramification du parasite de la tuberculose

On sait que chez les végétaux inférieurs, les botanistes ont distingué deux modes de ramification, auxquels ils ont attribué les noms respectifs de *ramification vraie* et de *fausse ramification*.



FIG. 15. — Exemples de ramifications vraies :

a. Ramification vraie chez un Champignon à structure continue *Sporodinia grandis*, Oomycètes Mucoracées (d'après Brefeld) ;

b. Ramification vraie chez un Champignon à structure cloisonnée *Penicillium crustaceum*, Ascomycètes Périssporiacées (d'après Van Tieghem).

On dit qu'il y a ramification vraie, lorsqu'une cellule cylindrique donne naissance, sur une de ses faces *latérales*, à un prolongement qui s'accroît vers la périphérie, en se cloisonnant ou en gardant une

structure continue. Ce mode de ramification peut s'observer chez des êtres à structure continue aussi bien que chez des êtres à structure cloisonnée ; chez ces derniers, toutes les cellules, les cellules intercalaires, comme les cellules terminales, peuvent donner naissance à des ramifications vraies. C'est d'ailleurs le mode de ramification de beaucoup le plus répandu chez les végétaux.

On dit qu'il y a fausse ramification, lorsque d'un filament principal, se détachent des cellules qui s'en écartent, tout en lui restant accolées, pour donner naissance, par accroissement périphérique à un nouveau filament, formant un angle avec le filament principal, qui continue à s'accroître suivant sa direction originelle. On dit aussi qu'il y a fausse ramification, lorsque, après rupture d'un filament, quelques fragments en glissant amènent une de leurs extrémités contre l'un d'eux, qui reste fixe, en formant avec lui un angle plus ou moins aigu ; les fragments latéraux s'accroissent alors uniquement par l'extrémité qui ne s'appuie pas contre le filament principal. Ce mode de ramification auquel Hugo Mische (363) a fort justement appliqué le nom de *ramification glissante* n'est possible que chez les êtres pluricellulaires, qui possèdent une gaine gélatineuse, permettant aux éléments détachés de rester unis au filament principal. En réalité, il n'y a pas ramification ; comme le font remarquer Bonnier et Leclerc du Sablon (272), un organisme à fausses ramifications représente un ensemble de plusieurs individus, réunis à la faveur d'une gaine

mucilagineuse. Les végétaux présentant le phénomène de la fausse ramification sont peu nombreux; les plus connus sont les *Rivularia* parmi les Cyanophycées et les *Cladothrix*, que certains botanistes rattachent aux Bactéries.



FIG. 15 bis — Exemples de fausses ramifications :

- a. Fausse ramification chez une Cyanophycée du genre *Rivularia* (d'après Bonnier et Leclerc du Sablon);
- b. Fausse ramification chez *Cladothrix dichotoma* Cohn (figure schématique).

Ledoux-Lebard (339), qui a suivi en goutte pendante la croissance de Bacilles de Koch, a soutenu que les formes mycéliennes du parasite de la tuberculose se ramifient suivant le mode observé par Cohn chez *Cladothrix*. Nous reviendrons sur les aspects observés par Ledoux-Lebard en étudiant la

reproduction du parasite de la tuberculose, mais nous devons dire tout de suite que H. Miehe (363), qui a observé en goutte pendant des images tout à fait comparables, a montré que ce que Ledoux-Lebard prenait pour un individu représente une colonie: le botaniste allemand n'a jamais observé de formes à ramification glissante, mais il a constaté que, au cours de la division scissipare des Bacilles de Koch, il peut arriver qu'un individu vienne se placer sur le côté d'un autre qui s'accroît suivant sa direction originelle, ce qui simule une fausse ramification. Le parasite de la tuberculose ne présente pas le phénomène de la ramification glissante.

L'examen des préparations colorées peut donner lieu à des erreurs d'interprétation, car il est parfois difficile de savoir si on a affaire à un individu ramifié ou à plusieurs individus accolés. Mais l'assertion de Fischel (295) qui, sur la plaque photographique, a vu le passage direct de la membrane du filament principal sur la ramification, le témoignage d'Hugo Miehe (363), qui a pu assister, en goutte pendant, à la formation d'un rameau, qui ne s'est pas détaché du filament principal, l'affirmation de Minder (365) qui, sur des préparations réalisées suivant la méthode à l'encre de Chine de Burry, a vu la continuité du protoplasma du filament principal dans les ramifications, prouvent nettement l'existence de ramifications vraies chez les formes géantes du parasite de la tuberculose.

Structure du protoplasma des formes géantes

Ainsi que l'avaient autrefois signalé Maffucci (353), Hayo Bruns (278), Coppen Jones (283), les formes géantes ont le plus souvent un protoplasma granuleux. On peut retrouver chez ces formes les granulations que nous avons distinguées chez le Bacille de Koch.

Les observations de S. Arloing (261), de notre maître M. le professeur F. Arloing et de M. le professeur agrégé Dufourt (256), de Vaudremier, Puthomme et Paulin (406) ont prouvé l'existence de granulations plus acido-résistantes que le reste du filament, donc de granulations hyper acido-résistantes.

Notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufourt (257) et récemment Karwacki (324) ont signalé, chez ces formes, l'existence de granulations gramophiles. Nous avons pu confirmer cette donnée chez des individus colorés par la méthode de Rosenblat. Ces formations sont probablement identiques aux granulations acido-résistantes iodophiles du Bacille de Koch.

Péju et Rajat (375) ont décrit chez leurs formes géantes des granulations intensément colorées par le bleu de méthhylène; elles correspondent probablement aux granulations cyanophiles de Mas y Magro.

Rappelons enfin que, à l'aide de l'hématoxyline

ferrique, nous avons révélé, chez les formes géantes, des granulations colorées en noir.

Péju et Rajat font remarquer que leurs granulations présentent les réactions des grains de volutine. Nous avons montré, dans le chapitre consacré au Bacille de Koch, que les granulations hyperacido-résistantes, les granulations acido-résistantes iodophiles, les granulations cyanophiles et les granulations que colorent l'hématoxyline, représentent des formations voisines des corpuscules métachromatiques. Nous pouvons attribuer la même signification aux granulations des formes géantes qui en dérivent.

L'aspect de ces granulations est variable: les unes sont très grosses et peuvent faire saillie de chaque côté du filament, d'autres sont de très petite taille. Leur forme est souvent arrondie, parfois discoïde. Ces formations peuvent se trouver un peu partout dans le protoplasme des individus en *Streptothrix*. Nous devons toutefois noter la fréquence de grosses granulations terminales, remplissant toute l'extrémité renflée du filament principal ou d'une ramification; cette disposition a été signalée depuis longtemps par Maffucci (353). Fontès (296) a noté l'existence fréquente de granulations aux points de dichotomie, chez les individus ramifiés.

Nous devons ajouter que c'est l'étude des formes géantes qui a conduit Vaudremer (404) à admettre l'existence, chez tous les stades qu'il rapporte au parasite de la tuberculose, d'une formation filamen-

teuse dérivant du réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert. Chez les individus géants, l'auteur pense que des granulations adjacentes sont souvent très écartées, ce qui permet d'observer un filament réfringent, que la petitesse des images empêcherait d'apercevoir chez le Bacille de Koch. Nous n'avons jamais pu constater de formation analogue ni chez les individus examinés sans coloration ni sur les préparations colorées par les méthodes bactériologiques et par l'hématoxyline ferrique; rappelons d'ailleurs qu'aucun autre auteur n'en fait mention. Nous sommes donc portés à croire que le filament réfringent de Vaudremer représente un artefact.

L'observation des formes géantes ne nous a pas permis de compléter les notions concernant la structure du parasite de la tuberculose, que nous avons exposées à propos de la forme bacillaire acido-résistante; il ne nous a été possible de révéler, chez ces formes, ni appareil nucléaire ni appareil mitochondrial. Comme le Bacille de Koch, les formes géantes sont dépourvues de chlorophylle.

ÉVOLUTION DES FORMES GÉANTES

Beaucoup d'auteurs ont mentionné, chez le parasite de la tuberculose, des transformations où interviennent les formes géantes.

Comme nous l'avons vu, ces formes résultent

souvent de la transformation d'éléments bacillaires. Toutefois Karwacki (324) pense qu'elles ne naissent pas directement des Bacilles de Koch, mais à partir d'amas, constitués à leurs dépens, que nous étudierons avec les formes symplasmes. Quelques auteurs ont admis la possibilité d'un développement direct des formes géantes à partir des formes granulaires et des formes filtrables. Nous dirons quelques mots de ces dernières questions dans les chapitres qui vont suivre.

Nous avons ensuite à examiner les transformations des formes mycéliennes en d'autres stades du parasite de la tuberculose. A ce propos, il nous faudra étudier leur retour à la forme bacillaire acido-résistante. Babès et Levaditi (265) ont paru admettre que les formes actinophytiques peuvent se développer aux dépens de formes géantes ; d'après d'autres auteurs, les individus en *Streptothrix* pourraient donner naissance à des formes levures, à des formes granulaires et à des formes filtrables. Nous examinerons ces transformations dans les chapitres consacrés aux stades qui n'ont pas encore été décrits, et dans la partie réservée à la reproduction du parasite de la tuberculose.

Il nous reste donc à étudier dans cet article, d'une part, l'évolution des formes bacillaires vers les formes géantes ; négligeant, ce qui a trait aux bâtonnets non acido-résistants, nous ne nous occuperons que des transformations concernant le Bacille de Koch, les seules sur lesquelles nous ayons quelques données. Nous étudierons, d'autre part, les

circonstances morphologiques et biologiques qui conditionnent le retour des formes géantes au Bacille de Koch, personne n'ayant signalé leur transformation en formes bacillaires non acido-résistantes. Entre ces deux paragraphes, il nous paraît intéressant d'intercaler quelques lignes sur la biologie des formes géantes.

TRANSFORMATION DU BACILLE DE KOCH en formes géantes

Nous avons vu que les formes géantes peuvent se développer, dans les cultures de Bacilles de Koch, sous des influences très diverses. Nous avons déjà fait remarquer que, dans la plupart des cas, ces formes apparaissent en petit nombre parmi les éléments bacillaires. Nous devons insister sur le fait que la plupart des facteurs physico-chimiques, qui peuvent favoriser leur développement, ne paraissent pas être cause de leur naissance, car, pour des raisons qui nous échappent, des cultures faites dans des conditions très analogues donnent des formes géantes ou n'en donnent pas; nous avons remarqué cette particularité à propos de l'influence de l'oxygène, de la valeur nutritive du milieu, des effets des températures basses, de l'action des antiseptiques. Toutefois, il semble bien que, dans les cultures soumises à des températures supérieures à celle de l'organisme des animaux à sang chaud, il se développe constamment des formes géantes. Les causes de la transformation des

Bacilles de Koch en formes en *Streptothrix* sont donc très obscures. Cependant, comme ces individus apparaissent souvent dans des circonstances qui nous semblent pernicieuses à la croissance du parasite, il est possible qu'elles résultent d'une réaction du microorganisme contre des conditions extérieures défavorables.

Le temps nécessaire à cette transformation n'est probablement pas très considérable, du moins lorsqu'il s'agit de formes géantes peu évoluées. Ainsi, dans ses cultures dans le bouillon de pomme de terre, Vaudremer (403) a remarqué des modifications des bacilles au bout de deux jours. Maffucci (353), dans ses colonies soumises aux hautes températures, a constaté que les formes bacillaires se transformaient en huit jours. Enfin, notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 257) ont observé vers le quinzième jour des modifications notables de leurs bacilles cultivés sur gélose au bouillon de pomme de terre ; les formes les plus ramifiées n'ont apparu que bien plus tard. Si, dans les cultures sur milieux usuels, l'apparition des formes géantes se fait attendre, c'est peut-être parce que la cause qui préside à cette évolution n'intervient que très tardivement.

Nous n'avons pas à nous occuper ici de la conception de Karwacki, qui veut que les formes géantes ne proviennent pas directement des Bacilles de Koch.

Plusieurs savants admettent que les éléments bacillaires deviennent des formes géantes à la suite de modifications progressives. Pour eux, les bâtonnets qui vont subir cette évolution modifient tout d'abord leur aspect extérieur, ils s'allongent et s'épaississent surtout au niveau de leurs extrémités, qui constitueront des régions renflées. En même temps l'acido-résistance disparaît peu à peu et ne se conserve qu'au niveau des granulations hyperacido-résistantes, qui elles-mêmes finissent par perdre cette propriété. Au cours de l'allongement, Vaudremer (404) pense que les granulations ont tendance à s'éloigner, ce qui aggrandirait l'espace qui les sépare. Néanmoins, notre maître M. le professeur F. Arloing a observé dans les cultures sur gélose au bouillon de pomme de terre, qu'il a réalisées en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (257), des formes géantes très caractérisées présentant des granulations gramophiles très rapprochées. Nous arrivons ainsi peu à peu aux formes géantes filamenteuses. Comme nous l'avons dit, il peut arriver que ces individus continuent à s'allonger considérablement, sans jamais subir d'autres modifications.

Les ramifications semblent se brancher sur des bacilles ayant déjà subi une élongation. Elles peuvent donner naissance à des ramifications secondaires et ainsi de suite. Nous pouvons nous faire une idée de leur mode de formation, en nous reportant aux observations d'Hugo Miehé (363), qui a pu, en goutte pendante, assister au développement

de ramifications de second ordre. Sur un rameau de premier ordre, ce savant a vu apparaître latéralement un petit renflement s'en écartant à angle droit, mais n'a pas pu se rendre compte si ce bourgeon prenait naissance ou non à l'extrémité du filament primitif. Hugo Miehe a également pu suivre le démembrement, à son point d'implantation, de l'ébauche d'une ramification de second ordre et assister à la naissance de deux rameaux, branchés au même point. Les bourgeons en question n'ont plus qu'à s'allonger pour devenir des ramifications filamenteuses; l'auteur a également pu observer ce processus. Nous devons ajouter que Dorset (291) pense que les branches des formes en Y se constituent aux dépens d'un renflement terminal, qui, vraisemblablement, se divise en deux bourgeons.

La transformation du Bacille de Koch en formes géantes s'accompagne-t-elle de phénomènes cytologiques? Aucun auteur n'a rien décrit de tel, mais comme Nakanishi (367) admet que la structure du parasite de la tuberculose est en tous points comparable à celle des Corynebactéries, il n'est pas sans intérêt de rappeler ici les phénomènes cytologiques que le savant japonais fait intervenir au cours de la ramification de ces microorganismes. Nous avons vu que cet auteur a décrit chez les individus jeunes des Corynebactéries, comme chez le Bacille de Koch, un corpuscule central de nature nucléaire, coloré en bleu par sa méthode « vitale ». L'auteur pense que l'allongement des bâtonnets est accompagné de divisions nucléaires donnant naissance à plusieurs cor-

puscules alignés et de même grandeur. A ce stade, chacun d'eux est susceptible de se résoudre en nombreuses granulations; parmi ces dernières, certaines tout en restant dans la même formation cellulaire, pourraient s'échapper latéralement, entraînant une partie du cytoplasme dans une direction perpendiculaire au filament principal; ainsi se constituerait l'ébauche d'une ramification de premier ordre. Cette explication, qui est appuyée par l'existence fréquente, constatée par Fontès (296), de granulations aux points de dichotomie, rappelle beaucoup, comme nous le verrons plus loin, la conception du même auteur, concernant la libération des formes granulaires hors des Bacilles de Koch. Maintenant qu'il est prouvé que les corpuscules de Nakanishi ne représentent pas des formations nucléaires, l'hypothèse assez ingénieuse de ce savant n'a plus qu'un intérêt historique.

VÉGÉTATION DU PARASITE

de la tuberculose à l'état de formes géantes

Il est difficile de se faire une bonne idée de la biologie de *Mycobacterium tuberculosis* sous son aspect en *Streptothrix*. Il semble toutefois que les individus géants représentent souvent des formes peu stables.

En effet, quelles que soient les conditions biologiques qui les font naître, les éléments mycéliens apparaissent presque toujours en petit nombre

parmi les bacilles qui leur ont donné naissance; c'est le cas des vieilles cultures sur milieux glycéринés, c'est le cas des cultures en eau peptonée de Hawthorn (313) et des cultures sur eau peptonée additionnée de 4 % d'iode de potassium de Péju et Rajat (374); c'est le cas de notre surculture dans le liquide de condensation d'un tube de Sabouraud glycosé. Toutefois, dans certaines circonstances, elles arrivent à prédominer nettement, mais le fait est peu fréquent; nous pouvons citer à ce point de vue les cultures dans la profondeur du bouillon de pomme de terre, réalisées par Vaudremer (400, 401, 402, 403, 404) et les colonies sur gélose au même bouillon, obtenues par notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 257). On admet généralement que, dans les cultures soumises à des températures élevées, tous les Bacilles de Koch se transforment en formes géantes Karwaki (321) prétend qu'en repiquant sur milieux appropriés des souches de Bacilles de Koch à vitalité affaiblie, on obtient des colonies ne contenant que des individus en *Streptothrix*.

Le savant polonais (323) a constaté que les cultures en question sont souvent délicates; il n'a pu les conserver vivantes qu'à l'étuve; les souches les plus vigoureuses poussaient sur tous les milieux usuels, les plus faibles végétaient péniblement sur Dorset glycéринé, beaucoup ont péri, malgré des repiquages répétés.

Comme nous le verrons tout à l'heure, les formes

en *Streptothrix* ont le plus souvent tendance à retourner au Bacille de Koch, lorsqu'elles sont placées dans des conditions biologiques favorables au développement des bâtonnets acido-résistants. Toutefois, Vaudremer (400, 404) fait remarquer que les formes géantes de ses cultures dans la profondeur du bouillon de pomme de terre n'ont pu faire retour au Bacille de Koch que pendant un an. Passé ce délai, ces formes se sont perpétuées semblables à elles-mêmes, et l'auteur n'a pu les conserver qu'en les repiquant dans l'eau de pomme de terre.

RETOUR DES FORMES GÉANTES

au Bacille de Koch

Bien que Vaudremer (400, 404), ait obtenu des formes géantes, qui se sont perpétuées toujours semblables à elles-mêmes, il semble que, le plus souvent, les individus en *Streptothrix* se transforment en bâtonnets acido-résistants, dès qu'ils se retrouvent dans des conditions biologiques favorables à la végétation du Bacille de Koch.

Ainsi, en ce qui concerne les formes géantes de race aviaire, développées à la température de 45°, Maffucci (353) a constaté ce retour, en transportant ses cultures dans une étuve à 37° ou en les repiquant sur des milieux neufs, portés ensuite à 37°.

A l'exception des échantillons très anciens, les formes géantes, cultivées sur terrains pauvres, ont fait retour à la forme bacillaire acido-résistante, lorsqu'elles ont été repiquées sur les milieux habi-

tuellement utilisés pour la culture du Bacille de Koch, tels que pomme de terre glycéinée (Vaudremer, 400, 402, 404) et Petroff (F. Arloing et Dufourt, 256, 259). Notons aussi que les savants lyonnais (258) ont constaté le retour au bacille acido-résistant de leurs formes en *Streptothrix*, développées sur gélose au bouillon de pomme de terre, lorsque ces éléments ont été repiqués sur eau simple.

Enfin, d'après Maffucci (353) et Karwacki (325), l'inoculation de cultures à formes géantes à un animal réceptif (gallinacé ou cobaye) peut provoquer des lésions tuberculeuses contenant des Bacilles de Koch.

En général, la transformation, qui nous occupe, est assez rapide. En ce qui concerne les formes géantes repiquées sur milieux neufs, notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur (256, 259) indiquent une semaine. Quant aux cultures adaptées à 45°, puis transportées par Maffucci (353) à 37°, elles ne contenaient plus, au bout d'un mois, que des Bacilles de Koch.

Le processus morphologique qui préside à cette transformation est très mal connu. Certains auteurs pensent que les Bacilles de Koch nés aux dépens des formes géantes représentent des ramifications détachées, d'autres croient qu'ils résultent de la désintégration des filaments. Chacun de ces processus représente un mode de multiplication végétative du parasite de la tuberculose et nous réservons leur étude pour plus tard.

VALEUR BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES GÉANTES

Pour nous faire une idée de la signification biologique et de la valeur systématique des formes géantes, il est nécessaire de comparer ces stades aux formes similaires, que présentent d'autres espèces. C'est donc par une revue des microorganismes, comparables aux formes géantes du parasite de la tuberculose, que nous devons commencer ce chapitre.

Végétaux inférieurs à formes comparables aux formes géantes du parasite de la tuberculose

Il existe un grand nombre de végétaux inférieurs présentant des stades très analogues aux formes géantes du parasite de la tuberculose. A l'encontre de ce qu'on croit souvent, beaucoup de Bactéries présentent des formes ramifiées dans des conditions de végétation particulières.

Dans un important ouvrage, Löhnis (347) a récapitulé tous les cas de pléomorphisme signalés chez ces végétaux jusqu'en 1918; nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer son travail, que nous a indiqué notre maître M. le professeur Beauverie et auquel réfère Reenstierna (29); nous avons consulté avec fruits la remarquable étude d'Albert Maaszen (352), et les traités classiques d'Erwin Smith (391) et de Kolle et Wassermann (332) nous ont fourni une bibliographie qui, jointe à nos lectu-

res, nous a permis de nous faire une idée suffisante de la question.

FORMES GÉANTES ET CLADOTHRIX

Nous avons donné les raisons pour lesquelles Ledoux-Lebard (339) a cru devoir comparer les formes ramifiées de *Mycobacterium tuberculosis* aux filaments des *Cladothrix*. Nous nous bornons ici à rappeler le fait.

LES FORMES GÉANTES chez les « acido-résistants ».

Les « acido-résistants », dont nous avons plusieurs fois signalé les analogies avec le parasite de la tuberculose, peuvent présenter, comme lui, des formes filamenteuses et ramifiées.

En ce qui concerne les espèces parasites des animaux à sang froid nous pouvons noter que, chez le Bacille pisciaire, Bataillon, Dubard et Terre (267, 268) ont distingué particulièrement une forme ramifiée gramophile, qui se développe bien aux températures élevées et qui rappelle beaucoup les individus filamenteux d'*Actinomyces bovis* (Harz); dans des cultures de la même espèce, Kral et Dubard (333) ont constaté que, « sous l'influence du temps, des agents physiques et chimiques, qui hâtent ou entravent sa vie saprophytique, on assiste à la formation d'éléments nouveaux, de longs filaments simples ou dichotomiques ». Friedmann (300) a ob-

servé fréquemment des formes géantes chez son *Bacille* des tortues. En vie parasitaire, l'auteur a noté leur existence dans des lésions pulmonaires caséifiées de Cheloniens « tuberculeux ». En dehors de l'organisme, Friedmann a remarqué leur fréquence dans les cultures mixtes de son *Bacille* et de Bactéries liquéfiant la gélatine, et surtout dans des cultures pures, soumises à des changements brusques de température, réalisés en transportant à 43° des colonies développées à 0° (à la glacière), à 22° et à 37°.



FIG. 16. — Formes géantes chez le *Grasbacillus* II de Moeller (d'après Lubarsch).

Des formes géantes ont été souvent observées dans les cultures des « acido-résistants » saprophytes. Signalons notamment que chez le *Grasbacillus* II, Moeller (366) et Lubarsch (351) ont observé de nombreuses formes ramifiées dans des cultures de quatre à cinq jours à 37° sur agar, agar glyciné et bouillon. Dans les mêmes conditions, Lubarsch a observé des formes géantes chez le *Mistbacillus* de Moeller et chez le *Bacille* de la Thimothée du même auteur. Cantacuzène (280) a signalé des formes ramifiées de la même espèce dans des abcès périto-

néaux âgés de 4 à 6 semaines, développés chez le cobaye à la suite d'une infection expérimentale. Chez le Bacille du beurre de Lydia Rabinowitch, Lubarsch a pu constater de nombreuses formes géantes dans des cultures sur bouillon et agar glycérimé. Enfin, notons que Skschivan (390) a observé des individus semblables chez le Bacille de Petri, en cultivant ce microorganisme sur milieu de Hankin, agar au bouillon de poisson additionné de 3 à 4 % de chlorure de sodium. Haag (310) fait remarquer que des formes ramifiées ont été observées chez *Mycobacterium lacticola* Lehmann et Neumann et *M. phlei* L. et N., mais qu'elles n'ont pas encore été signalées chez *M. eos* Büttner ni chez *M. luteum* Söhngen.

Nous devons ensuite dire quelques mots de *Mycobacterium leprae* Hansen, parasite de la lèpre. Chez cette espèce, des formes ramifiées ont été rencontrées, quoique rarement, dans des frottis de lèpromes par Babès (264) et, récemment, par Paldrock (373). Des formes géantes ont aussi été signalées dans les essais de cultures réalisés notamment par Lévy (342), Czaplewski (286), Kedrowsky (326, 327), Johnston (318); ce dernier auteur a observé, dans des colonies sur agar au placenta, des filaments longs et flexueux souvent ramifiés, perdant au bout de six à sept mois l'acido-résistance et se dissociant au bout de trois à quatre mois en formes bacillaires et coccobacillaires. Récemment, Anna Zollkewitsch (411), étudiant l'action de l'émanation du radium sur des cultures du parasite de Ke-

drowski, a constaté un beau développement de formes géantes, surtout lorsque la dose utilisée était de 1 ou de 0,5 millicuries ; les colonies obtenues par repiquage d'échantillons, traités avec des doses variant entre 2,5 et 0,5 millicuries, ont présenté des formes ramifiées en grand nombre. Enfin de Souza Araujo (392) a isolé d'un léproma un microorganisme, qu'il décrit comme *Actinomyces lepromatis*, et qu'il caractérise par ses ramifications vraies et ses spores arrondies. Nous donnons ces renseignements sous toutes réserves, car il n'est pas définitivement prouvé que les formes précédentes représentent bien des stades du parasite de la lèpre.

LES FORMES GÉANTES

chez les *Corynebactéries*.

Des formes ramifiées ont été souvent signalées chez le parasite de la diphtérie *Corynebacterium diphtheriae* Lehmann et Neumann. Babès (264) et Klein (330) ont autrefois mentionné l'existence de tels individus isolés dans les cultures anciennes. Plus récemment, un certain nombre d'auteurs en ont signalé dans des colonies développées sur les milieux spéciaux suivants : blanc d'œuf (C. Fraenkel, 299), agar glyciné (Schütz, 388), milieux contenant des peptones et du glycose (Abbott et Gildersleeve, 253), pomme de terre alcalinisée (Meyerohof, 362), sérum (Hill, 315 et Spirig, 394), milieu de Hankin (Skschivan, 390), agar contenant 2 à 3 % de chlorure de lithium (Maaszen, 352), milieu minéral

d'Ouchinski (Cache, 279) ; les individus ramifiés observés par ce dernier auteur se sont maintenus semblables à eux-mêmes, lorsqu'ils ont été repiqués sur gélose et sur gélatine. Récemment Martin, Loiseau et Gidon (355) ont obtenu des formes géantes, en cultivant des Bacilles diphtériques en anaérobiose dans du bouillon recouvert d'une couche d'huile ; de beaux individus ramifiés se sont développés en voile à la surface du milieu. Nous devons noter au passage que des formes géantes n'ont pas pu être toujours obtenues, en cultivant des Bacilles diphtériques dans les conditions citées précédemment. En vie parasitaire, ces formes ont été rarement mises en évidence. Klein (330) en avait autrefois observé dans des tuméfactions développées dans le tissu musculaire et dans le tissu cellulaire sous-cutané chez des vaches, ayant reçu 1 centimètre cube de culture de Bacilles diphtériques. Bernheim et Folger (271), puis S. Cappellani (281) en ont signalé dans les fausses membranes ; les formes géantes, révélées par ce dernier auteur, se sont perpétuées semblables à elles-mêmes, dans des cultures sur sérum, agar et agar glycérimé.

Babès (264) a figuré des formes géantes bien caractérisées, provenant de cultures de « Bacilles pseudo-diphtériques ». Nakanishi (367) rapproche aussi de *Corynebacterium diphteriae* l'espèce qu'il nomme *Bacillus variabilis lymphae vaccinalis* ; l'auteur a observé des formes géantes de ce microorganisme surtout dans des cultures sur agar glycérimé, âgées de cinq jours. C'est à la suite d'études sur cette es-

pèce que ce savant a établi sa théorie sur le rôle du noyau au cours de la ramification.

Récemment, Gertrude von Holzhausen (316) a décrit, sous le nom de *Corynebacterium murisepticum*, un microorganisine, qui provoque chez la souris une septicémie spéciale. Les cultures sur agar de ce parasite présentent deux aspects différents, des colonies lisses et des colonies granuleuses. Si on repique sur le même milieu un des amas granuleux, on obtient des cultures de formes filamenteuses et ramifiées, que l'auteur rapporte à *Corynebacterium murisepticum*; on peut toutefois se demander si les deux sortes de colonies appartiennent bien à la même espèce.

Chez *Corynebacterium mallei* (Löffler), parasite de la morve, les formes géantes sont fréquentes et particulièrement intéressantes. Dans les cultures elles ont été observées par Conradi (282 bis), Marx (356), Semmer (389), Lévy (343), Galli-Valerio (301); d'après ce dernier, elles sont très fréquentes sur bouillon peptoné. Conradi a pu, en goutte pendante, assister à la naissance des ramifications aux dépens de bourgeons. En vie parasitaire, les mêmes formes ont été signalées par G. Mayer (357) dans un cas de morve très aiguë; Lubarsch (351), ayant inoculé à des lapins des Bacilles morveux sous la dure-mère et dans les reins, a trouvé dans ces organes des individus filamenteux non ramifiés.

Les formes géantes de *Corynebacterium mallei* sont remarquables par la régularité de leur calibre, qui est faible; les ramifications apparaissent sur des

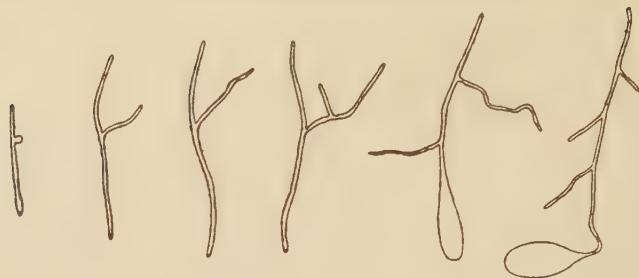


FIG. 17. — Formes géantes chez *Corynebacterium mallei* (d'après Kolle et Wassermann).

filaments à peine plus épais que les formes bacillaires et souvent dépourvus de renflements. Quand ceux-ci existent, ils sont parfois très volumineux et les filaments s'épaississent assez brusquement, en leur donnant naissance.



FIG. 18



FIG. 19

FIG. 18. — Formes géantes chez *Corynebacterium diptheriae*. Culture sur agar contenant 2,2 % de chlorure de lithium (d'après Maaszen).

FIG. 19. — Formes géantes chez *Mycoplasma bullata* (d'après Gray et Thornton).

LES FORMES GÉANTES chez les Bactéries.

Plusieurs microorganismes, qu'il est d'usage de rattacher aux Bactéries, se font remarquer par la

fréquence des formes ramifiées et ont été pour cette raison classés dans des genres particuliers.

L'exemple le plus connu est fourni par une espèce, dont l'importance agricole est considérable, *Rhizobium radicola*. (Beijerinck) (*leguminosarum* Frank), la Bactérie des nodosités des Légumineuses.

Ce microorganisme, remarquable par sa végétation en symbiose avec diverses espèces de Papilionacées, se présente, dans les cultures sur milieux artificiels, sous l'aspect de courts bâtonnets ; à l'inté-



FIG. 20. — Bactéroïdes de *Rhizobium radicola* provenant des nodosités de la racine d'un trèfle. Grossissement 1500 (d'après Erwin Smith).

rieur des cellules de la racine de la plante symbiote, aux dépens desquelles il provoque la formation de nodosités, il prend l'aspect de filaments plus ou moins longs, souvent ramifiés. Laurent (337) a attribué à ces formes le nom de bactéroïdes ; à la vérité, les individus les plus fréquents sont plutôt courts et ont des aspects en T, en X ou en Y.

Zipfel (410) a montré que, dans les cultures sur

milieux solides, les formes bacillaires se transforment constamment en formes géantes, lorsqu'on ajoute une dose convenable de caféine; récemment, Ch. Barthel (266) a confirmé cette donnée et a fait connaître que la guanidine, la pyridine et la choline ont la même action, mais à un moindre degré; comme ces alcaloïdes végétaux entrent toujours dans la composition des Légumineuses, l'auteur en conclut que, très probablement, la formation des bactéroïdes est due à l'action des mêmes substances sécrétées par la Papilionacée.

Récemment, Gray et Thornton (306) ont cru devoir créer le genre *Mycoplana* pour des microorganismes différant des vraies Bactéries par leurs cellules ramifiées et mobiles. Les auteurs y décrivent, sous les noms de *Mycoplana dimorpha* et *M. bullata*, deux espèces qu'ils ont isolées du sol. *M. bullata* présente des formes géantes particulièrement caractérisées, dont nous donnons quelques reproductions (Fig. 19).

De nombreuses espèces, laissées parmi les Bactériacées, les Bacillacées, les Coccacées et les Spirillacées peuvent présenter des formes filamenteuses et ramifiées.

LES FORMES GÉANTES CHEZ LES BACTÉRIACÉES

La Commission des Bactériologistes américains, chargée d'établir une classification des Bactéries, a réuni dans la famille des Bactériacées les espèces,

qui se présentent le plus souvent sous la forme bacillaire et sont dépourvues d'endospores.

Le genre **Bacterium** nous fournit un certain nombre d'exemples de Bactéries à formes en *Streptothrix*.

Des formes géantes ont été signalées chez une espèce qui provoque chez le cobaye des altérations très analogues aux lésions tuberculeuses, le Coccobacille de la pseudo-tuberculose zoogléique de Malassez et Vignal, *Bacterium pseudo-tuberculosis* (Pfeiffer); ces formes ont été observées par Skschivan (390) dans des cultures sur le milieu de Hankin, qui a fourni à l'auteur des individus en *Streptothrix* chez le parasite de la tuberculose et chez le microorganisme de Petri.

Parmi les Bactériacées pathogènes pour l'homme, citons le parasite de la fièvre typhoïde, *Bacterium typhosum* (Gaffky), chez lequel Almquist (254) avait autrefois observé des individus allongés, présentant de très courtes ramifications en forme de bourgeons. Comme chez *Mycobacterium tuberculosis*, Loeb (346) a pu obtenir régulièrement des formes géantes chez *B. typhosum*, en cultivant des Bacilles typhiques sur bouillon peptoné glycérimé contenant de 2 à 4 % de chlorure de sodium. Skschivan (390) a fait des constatations analogues; en utilisant le milieu de Hankin.

Auprès du parasite de la fièvre typhoïde, Stefansky (396) place *Bacterium pyogenes ramosum* qu'il a isolé d'un abcès du tibia. Des formes bourgeonnantes et des individus en Y ont été observés

par l'auteur dans des cultures sur agar contenant 5 % de chlorure de sodium ; à la suite de nombreux repiquages sur ce milieu, l'espèce a perdu la propriété de se ramifier.

Parmi les Bactéries anaérobies des processus fébriles et gangréneux, Dopter et Saquépée (290) signalent deux espèces, chez lesquelles les formes géantes ne sont pas rares : ce sont *Bacterium ramosum* (Veillon et Zuber) ¹, qui présente souvent dans les cultures des ramifications latérales ou terminales et *B. funduliforme* (Hallé), chez qui sont fréquemment observés des individus bifurqués, ainsi que des individus filamenteux, parfois renflés.

Dans la pathologie vétérinaire, un exemple intéressant de Bactériacée à formes géantes est fourni par le parasite du rouget du porc, *Bacterium rhusiopathiae* Migula, que la Commission américaine isole dans le genre *Erysipelothrix* Rosenbach. Si les formes en *Streptothrix*, décrites autrefois par Kitt (329), ont été reconnues, par l'auteur lui-même, comme appartenant à un *Actinomyces* de contamination, des individus ramifiés ont été plusieurs fois observés chez cette espèce par Nocard et Leclainché (368).

1: En vertu de la loi de la priorité, le nom de *ramosum* ne devrait pas être appliqué à cette espèce, décrite sous le nom de *Bacillus ramosus* par Veillon et Zuber dans le volume de 1898 des *Archives de médecine expérimentale*. Il s'agit en effet d'un nom préoccupé, déjà appliqué en 1889 par Frankland (*Zeitschrift für Hygien*, II, p. 388) à une espèce de Bacillacées.

Une autre Bactérie parasite chez le porc, *Bacterium suispestifer* (Kruse), agent de la peste porcine, peut aussi présenter des formes géantes; Maaszen (352) en a observé, mais relativement rarement, dans des cultures sur agar, contenant 2 à 3 % de chlorure de lithium, ensemencées avec des souches de races diverses: Bacilles du hog-cholera de Salmon Smith, Bacilles de la peste porcine américaine de Billings, Bacilles de la peste porcine nordique de Selander.

Les Bactériacées, parasites des Arthropodes, fournissent un certain nombre d'espèces présentant des formes géantes.

Notons tout d'abord que Maaszen (352) a observé des individus ramifiés chez *Bacterium pestis astaci* (Hofer), agent de la peste des écrevisses, dans des cultures de ce microorganisme sur des milieux contenant 0,3 à 0,6 % de chlorure de lithium.

Paillot (371, 372) a observé des formes géantes très remarquables chez un certain nombre de Bactéries parasites des insectes. C'est ainsi que *Bacterium liparis* (Paillot), parasite de la chenille de *Lymantria dispar* L., qui se présente habituellement sous une forme coccobacillaire, donne naissance à des filaments à extrémités renflées dans les cultures sur milieux sucrés, notamment sur gélose-ascite glycosée et lévulosée; de plus, en inoculant des formes bacillaires de cette espèce dans le sang de chenilles de la Pieride du chou, *Pieris brassicae* L., l'auteur a observé des individus filamenteux, présentant des ramifications vraies. De même *Bacterium melolon-*

thae liquefaciens γ (Paillot), parasite du hanneton, qui est le plus souvent coccobacillaire, se transforme dans le sang de la chenille de *Lymantria dispar* L. en formes géantes, remarquables par leurs énormes renflements irréguliers et leurs courtes ramifications. L'espèce la plus intéressante, à notre point

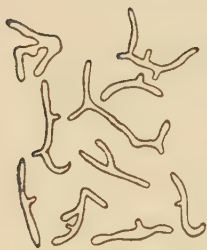


FIG. 21

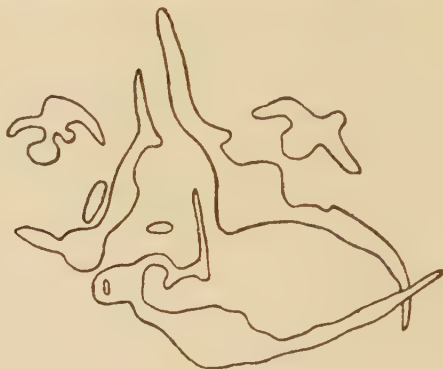


FIG. 22

FIG. 21. — Formes géantes de *Bacterium liparis* dans le sang de la chenille de *Pieris brassicae*. Grossissement 1.500 (d'après Paillot).

FIG. 22. — Formes géantes de *Bacterium lymantricola adiposum*, obtenues par inoculation dans le sang de la chenille de *Lymantria dispar* de cultures maintenues pendant un an sur milieux artificiels. Grossissement 1.500 (d'après Paillot).

de vue, qu'a observée Paillot, est *Bacterium lymantricola adiposum* (Paillot), parasite de la chenille de *Lymantria dispar*. L'année de son isolement, cette Bactérie, inoculée dans la cavité générale de cette larve, apparaissait le plus souvent sous la forme coccobacillaire, les formes géantes s'y trouvant en petit nombre. L'année suivante, dans les mêmes conditions de milieu, l'aptitude à donner des for-

mes géantes s'est généralisée, les éléments cocco-bacillaires se sont trouvés isolés, tandis que les individus filamenteux sont devenus très nombreux. L'auteur a pu observer les mêmes formes dans le sang de la chenille d'*Agrotis segetum* Schiffermiller. Au cours de cet évolution, Paillot a vu les éléments bacillaires se renfler dans la région médiane, puis il est apparu des prolongements qui se sont plusieurs fois ramifiés, produisant un aspect qui rappelle celui d'un véritable mycélium.

Des formes géantes ont été observées chez un certain nombre de Bactériacées diastasisigènes. Löhnis et Fred (349) ont figuré des individus filamenteux ramifiés chez le Lactobacille, *Bacterium casei* Freudenreichs, agent de la fermentation du lait.

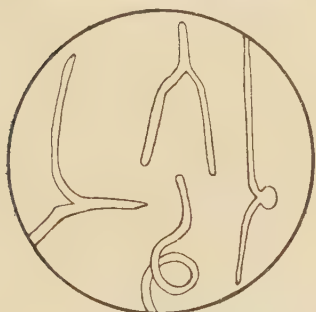


FIG. 23



FIG 24

FIG. 23. — Formes géantes de *Bacterium casei*. Grossissement 1000 (d'après Löhnis et Fred).

FIG. 24. — Formes géantes de *Bacterium bifidum* (d'après Dopter et Saquépée).

Très voisin du Lactobacille est *Bacterium bifidum* (Tissier), qui est d'ailleurs considéré comme lui étant identique par Rodella (383). Cette espèce

constitue la majeure partie de la flore intestinale des nourrissons élevés au sein ; elle est très polymorphe et présente dans les cultures anciennes de nombreux individus vésiculeux ou ramifiés. Rodela a pu observer des formes géantes de cette espèce ou de la précédente dans un cas de carcinome de l'estomac.

Des formes géantes ont été signalées chez des Bactériacées anaérobies de l'intestin, qui semblent intervenir surtout comme agents de fermentations. Jungano (320) a observé quelques individus fourchus dans des cultures en mélange stérilisé de viande hâchée et d'eau d'une espèce qu'il a isolée des matières fécales d'une jeune constipée et à laquelle il a donné le nom de *Bacillus parvus liquefaciens*. Le même auteur a signalé et figuré des formes géantes chez un microorganisme, qu'il a isolé des excréments de rats et qu'il se contente de désigner sous le nom de « gros Bacille filamenteux ».

Enfin citons une Bactériacée diastasi-gène, dont l'importance économique est considérable, *Bacterium aceti* (Küntzig), agent de la transformation du vin en vinaigre ; chez cette espèce, Hansen (312) a décrit des formes allongées, filamenteuses, présentant parfois quelques courtes ramifications irrégulières.

Le genre **Haemophilus** comprend *H. influenzae* (Lehmann et Neumann), que Pfeiffer considérait comme le parasite de l'influenza ; dans des cultures sur agar au sang défibriné, Graszberger (305) a ob-

servé, au bout de quarante-huit heures, des formes bacillaires et des filaments très longs et ramifiés; des ensemencements d'une autre souche sur le même milieu n'ont donné que des Bacilles de Pfeiffer.

Dans le genre **Pasteurella**, le parasite de la peste *P. pestis* (Kitasato et Yersin) peut présenter des formes filamenteuses et ramifiées remarquables. Dès 1897, Hankin et Leumann (311) ont signalé des individus pyriformes, portant souvent des ramifications allongées dans des cultures sur agar contenant 2,5 à 3, 5 % de chlorure de sodium, additionné ou non d'iodure ou de bromure de potassium à 2 %. Skschivan (390) a publié un travail particulièrement intéressant sur la question; cet auteur a observé des formes géantes dans les cultures sur gélose glycinée d'une souche rapportée par Yersin à l'Institut Pasteur, et qui, conservée depuis trois ans à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière, était repiquée sur agar toutes les six à huit semaines; une souche témoin, ensemencée en Mongolie par Zabolotny, ne présentait sur les mêmes milieux que des formes coccobacillaires; les colonies de l'une et l'autre souche développées sur gélatine ne contenaient que des individus courts; par contre, dans les cultures sur milieu de Hankin, les deux échantillons ont donné naissance à des formes géantes. Kolle (331) a, lui aussi, observé des individus ramifiés et renflés dans des cultures de *Pasteurella pestis* sur le même milieu. Enfin d'autres auteurs ont encore signalé des formes filamenteuses

ou ramifiées chez cette espèce : ce sont Schultz (387), Galli-Valerio (302) et, aux dires de Löhnis (348), Rowland.

LES FORMES GÉANTES CHEZ LES BACILLACÉES

Les Bactéries sporulées, que la Commission bactériologique américaine isole dans la famille des Bacillacées, peuvent également présenter des formes géantes.

Parmi les espèces pathogènes, classées dans le genre **Bacillus**, citons le parasite du charbon *Bacillus anthracis* Migula. Des formes géantes de cette espèce ont été observées par Galli-Valerio et Vourloud (303) dans l'organisme de vertébrés à sang froid, surtout chez un crapaud commun *Bufo vulgaris* Laur., inoculé dans le sac dorsal avec un demi-centimètre cube d'une culture de Bactéridie charbonneuse, laissée sept jours à la température de 20°. A l'autopsie de cet animal, mort deux jours après l'inoculation, les auteurs ont observé dans le sac dorsal, dans divers organes et dans le sang, des individus renflés à une des extrémités, des filaments allongés et même une forme ramifiée en Y. Mme V. Henri (314), soumettant à l'action ménagée des rayons ultra-violets des cultures de la même espèce, a pu obtenir d'une part des formes coccoïdes, dont nous aurons à dire quelques mots plus loin, et d'autre part, des individus en filaments grêles, qui sont figurés portant des ramifications vraies. Cette forme s'est montrée stable et s'est reproduite au cours

des repiquages pendant plus de quatre-vingt jours. Il a fallu deux passages par l'animal pour revenir au stade bacillaire.

Arthur Meyer (361) a signalé des formes ramifiées chez un microorganisme du sol, qu'il a étudié particulièrement, *Bacillus cohaerens* A. Meyer et Gottheil. Dans les cultures, cette espèce se présente le plus souvent sous l'aspect de longs filaments formés

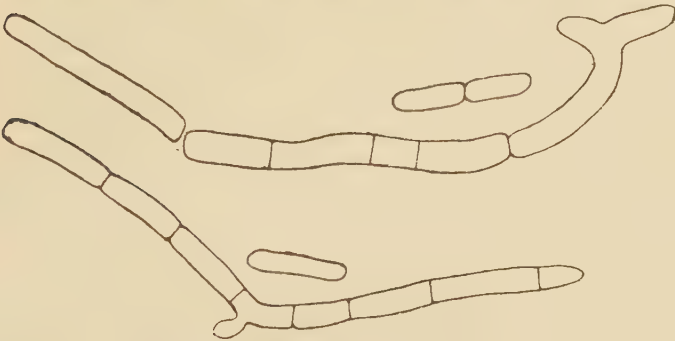


FIG. 25. — Filaments bacillaires de *Bacillus cohaerens* présentant des segments ramifiés (d'après A. Meyer).

de nombreux bacilles accolés. Des individus ramifiés ont été observés en un point quelconque du filament, mais souvent à l'une des extrémités ; parmi ceux-ci l'auteur a distingué des formes courtes à ramifications courtes et des formes très allongées à ramifications longues. Toutefois Arthur Meyer n'est pas parvenu à saisir la cause de l'apparition de ces éléments ; l'adjonction de chlorure de sodium au milieu, qui a permis à Skschivan (390) d'obtenir des formes géantes chez beaucoup d'espèces, n'a eu aucune influence sur *Bacillus cohaerens*.

Enfin, Johan-Olsen (317) a figuré un individu sporulé de *Bacillus erythrosporus* Cohn présentant une ramification latérale.

Dans le genre **Clostridium**, mentionnons que, d'après Gotschlich, à qui nous devons le chapitre sur la morphologie et la biologie des Bactéries du traité de Kolle et Wassermann (332), des formes ramifiées ont été décrites par Vincenzi chez le parasite du tétanos, *Clostridium tetani* (Nicolaïer).

LES FORMES GÉANTES CHEZ LES COCCACÉES

Les Bactéries, qui se présentent le plus souvent sous la forme arrondie, peuvent parfois s'allonger et se transformer en formes géantes.

Chez le Streptocoque, *Streptococcus pyogenes* Rosenbach, des formes allongées et renflées ont été signalées par plusieurs auteurs, et récemment Euler (293), dans une thèse soutenue à Lyon même, a donné une étude d'ensemble de la question. Nous devons spécialement signaler les figures de Babès (264), représentant des formes d'aspect losangiques et des formes à ramifications latérales (Fig. 27). Dans des cultures sur divers milieux, S. Arloing et Chantre (263) ont observé des individus allongés et ramifiés tout à fait remarquables, dont nous donnons une reproduction.

Chez l'Entérocoque, *Diplococcus enteritis* (Escherich), dont le polymorphisme est bien connu, Jouhaud (319) indique que Thiercelin a rencontré « de longs filaments, sur lesquels venaient se brancher



Fig. 26. — Formes géantes chez le Streptocoque (d'après un dessin de S. Arloing reproduit dans la thèse d'Euler).

des prolongements, rappelant assez bien l'aspect d'un rameau de corail».

Chez *Micrococcus prodigiosus* (Ehrenberg), Bactérie également très polymorphe, Maaszen (352) a observé des formes, présentant des ramifications vraies, dans des cultures sur agar contenant 2 à 3% de chlorure de lithium.

Une grosse Bactérie du sol, *Azotobacter chroococcum* Beijerinck, dont l'importance agricole est considérable, doit être citée ici. Chez cette espèce, Löhnis et Smith (350) ont décrit de nombreuses formes et notamment des individus allongés et ramifiés; notre maître, M. le professeur Beauverie (270) ne croit pas à l'existence chez les *Azotobacter* de filaments rameux, mais il figure des formes qui, bien que dé-

pourvues de ramifications, rappellent, par leur taille et leurs extrémités renflées, les formes géantes de *Mycobacterium tuberculosis*.



FIG. 27. — Formes géantes chez le Streptocoque (d'après Babès).



Fig. 28. — Formes géantes chez le Vibron cholérique (d'après Stamm).

LES FORMES GÉANTES chez les Spirillacées.

Quelques espèces de Spirillacées peuvent dans certaines conditions présenter des formes géantes ; la question a été surtout étudiée par Maaszen.

Dans le genre **Vibrio**, nous devons citer d'abord *Vibrio cholerae* Koch (= *comma* Schröter) ou Baccille virgule, l'agent du choléra. Cette espèce peut, d'après Maaszen (352), donner des formes ramifiées, lorsqu'on la cultive sur des milieux contenant de 0,3 à 0,6 % de chlorure de lithium. Dans un important travail, Stamm (395) a montré que, si on fait séjourner très longtemps dans l'eau des Vibrions cholériques, on voit apparaître brusquement des formes coccoïdes, des formes levures

et aussi des formes filamenteuses ramifiées. Ces éléments sont stables et gardent leur aspect morphologique pendant un temps très long. Des formes géantes ont été aussi observées chez des Vibrions saprophytes. Migula (364) a figuré des individus, très allongés et présentant souvent des ramifications, chez *Vibrio tyrogenus* (Denecke), espèce trouvée dans du vieux fromage. Chez un Vibrion de l'eau, *V. berolinensis* Neisser, Maaszen (352) a rencontré des formes géantes très nombreuses dans des cultures sur agar additionné de 2 à 3 % de chlorure de lithium ou de 2,2 % de sulfate de lithium ; les cultures sur milieux contenant 4,2 % de bichlorure de caesium renfermaient beaucoup de formes filamenteuses enchevêtrées, mais plus rarement des individus



FIG. 29



FIG. 30

FIG. 29. — Formes géantes chez *Vibrio berolinensis*, culture de 24 heures sur agar à 2 % de sulfate de lithium. Grossissement 1000 (d'après Maaszen).

FIG. 30. — Formes géantes chez *Vibrio phosphorescens*, culture de 24 heures sur agar à 3 % de chlorure de lithium. Même grossissement (d'après Maaszen).

ramifiés. Le même auteur a encore obtenu des formes géantes nombreuses et remarquables chez *Vi-*

brio Metchnikovi Gamaleia et chez *V. phosphorescens* Dunbar, en cultivant ces Bactéries sur agar contenant 2 à 3 % de chlorure de lithium.

Dans le genre **Spirillum**, Reichenbach (382) a observé chez *Sp. rubrum* von Esmarch des individus très allongés et ramifiés, parfois dilatés au point de bifurcation, dans des cultures sur bouillon de cheval. Maaszen (352) a signalé des formes ramifiées chez *Spirillum rugula* (Müller), mais elles lui ont toujours paru rares et ne se sont pas montrées plus fréquentes dans les milieux additionnés de chlorure de lithium.

LES FORMES GÉANTES chez les Myxobactéries.

Des formes géantes peuvent aussi être observées chez les Myxobactéries: Pinoy (379) a signalé dans les cultures pures sur gélose à la graine de lin de *Chondromyces crocatus* Berkeley des formes rappelant beaucoup les bactéroïdes de *Rhizobium radiicola*.

LES FORMES RAMIFIÉES du parasite de la péripneumonie des bovidés.

Il est difficile de classer le virus péripneumonique, auquel Borrel, Dujardin-Beaumetz, Jeantet et Jouan (274) ont donné le nom d'*Asterococcus mycoïdes*. En 1910, Bordet (273) et, la même année, Borrel et ses collaborateurs (274) ont constaté que ce microorganisme apparaît dans les cultures sous des

formes très diverses, notamment sous l'aspect de bacilles et de filaments ramifiés. Ørskov (370) a récemment confirmé ces recherches ; cet auteur admet que la forme élémentaire est un court bâtonnet susceptible de donner naissance à un mycélium ramifié, présentant une faculté de modification de forme tout à fait particulière. Peut-être les individus arborescents de cette espèce sont-ils comparables aux formes en *Streptothrix* du parasite de la tuberculose.

FORMATIONS COMPARABLES

aux formes géantes chez les Actinomycées.

Comme la présence d'individus filamenteux a été souvent invoquée pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Actinomycées, nous devons nous demander maintenant si ces microorganismes présentent des formations comparables aux formes géantes.

Il est d'usage de classer dans ce groupe *Actinobacillus Lignieresii* (Brumpt), agent d'une affection voisine de l'actinomycose ; sur les milieux artificiels, l'espèce apparaît le plus souvent sous la forme coccobacillaire, mais Langeron, Cauchemez et Alleaux (335) ont observé des formes renflées dans des cultures sur gélose, gélose glycosée, carotte, réalisées à partir de sang ou de sérosités de grains jaunes, recueillis chez trois bœufs atteints d'actinobacillose.

Sous le nom de *Cohnistreptothrix Israëli* (Kruse),

les auteurs modernes distinguent un microorganisme anaérobie assez particulier. Cultivée sur œuf, cette espèce se présente sous l'aspect de filaments de calibre variable, souvent ramifiés et renflés aux extrémités; en culture sur agar, le parasite ne montre que des formes bacillaires à extrémités parfois épaissies, qui semblent provenir de la désintégration de filaments. Comme ces éléments rappellent beaucoup les formes observées dans les cultures en anaérobiose chez *Actinomyces bovis* Harz, Brumpt (276), se basant sur un témoignage erroné de Wright (409), avait admis que les deux espèces étaient synonymes. Mais jusqu'à présent il a été impossible d'observer chez *Cohnistreptothrix Israëli* d'hyphe conidifères et de conidies. Il est plus probable qu'il s'agit de deux espèces différentes.

Le genre **Actinomyces** est caractérisé par son appareil végétatif, qui se présente dans les cultures sous l'aspect d'un mycélium formé d'un très grand nombre de filaments très fins et très ramifiés, susceptibles dans certaines conditions de se dissocier en segments bacillaires et de porter des rameaux donnant naissance à des chapelets de conidies. Sarty (385) et Petit (376) pensent que ce mycélium est cloisonné. Si les formes ramifiées très minces, et très allongées qui s'observent notamment chez le parasite de la tuberculose, les acido-résistants aphytes, le parasite de la morve, le parasite du charbon peuvent être comparés à ces filaments très ténus, il n'en est pas de même des formes géantes courtes et épaisses à extrémités fortement renflées.

On peut toutefois homologuer ces individus aux formations des Actinomycées que l'on désigne à tort, selon nous, sous le nom de *formes en massue*, qui peut prêter confusion avec les *corps en massue* des foyers actinophytiques. Ces intumescences, que nous appellerons *formes renflées*, sont portées par des filaments spéciaux; on peut se demander s'il ne s'agit pas d'hyphes conidifères dont l'évolution normale n'a pas pu se réaliser. D'après Poncet et M. le professeur Bérard (380), des formes renflées ont été observées dans de vieilles cultures d'*Actinomyces bovis* Harz par Domec, puis par MM. les profes-

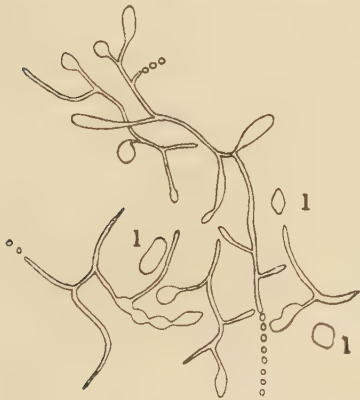


FIG. 31

FIG. 31. — Formes renflées d'*Actinomyces bovis* dans une culture de 7 mois sur bouillon (d'après Poncet et Bérard).



FIG. 32

FIG. 32. — Formes renflées d'*Actinomyces pulmonalis* (d'après Sartory).

seurs Bérard et Nicolas. Sartory et Bailly (386, 385) en ont signalé dans les cultures sur bouillon maltosé d'*A. pulmonalis* (Roger, Bory et Sartory),

d'*A. bronchialis* (Sartory et Lasseur) et plus rarement d'*A. catarrhalis* (Sartory et Bailly).

Bien que les formes géantes du parasite de la tuberculose aient tendance à perdre l'acido-résistance, nous devons rappeler ici qu'il existe des Actinomycées acido-résistantes. Notons à ce propos l'analogie entre les formes en *Streptothrix*, que Dalous (287) a observées dans des tubercules expérimentaux du pigeon et les filaments ramifiés d'*Actinomyces farcinicus* (de Toni et Trévisan), ainsi que la très grande ressemblance, signalée par Sartory (384, 385), entre les formes géantes de *Mycobacterium tuberculosis* et certains individus d'*Actinomyces pulmonalis*.



FIG. 33. — Formes ramifiées de *Bacillus Berestnewi* (d'après Lepeschkin).

Il y a peut-être lieu de rapprocher des Actinomycées le microorganisme décrit par Lepeschkin (341) sous le nom de *Bacillus Berestnewi*. Cette espèce, bien qu'isolée des crachats d'un malade atteint de pneumonie, ne s'est pas montrée pathogène.

ne ; elle présente une tendance remarquable à se ramifier et on rencontre très souvent même dans les colonies jeunes des individus en T ; dans de vieilles cultures, l'auteur a pu observer des formes très ramifiées à structure continue et des formes cloisonnées et ramifiées.

FORMATIONS COMPARABLES

aux formes géantes chez les Champignons vrais

Chez les Champignons vrais, il existe des formes qui rappellent d'assez près les individus renflés et ramifiés du parasite de la tuberculose.

Parmi les Ascomycètes, les Saccharomycétées, dont les formes levures représentent le mode de végétation le plus fréquent, peuvent, dans des conditions très spéciales, présenter des formes filamenteuses ; le plus souvent il s'agit d'un mycélium cloisonné. Toutefois Guilliermond (309) rappelle que Hansen a observé aussi, chez *Saccharomycodes Ludwigii* Hansen, des individus constitués par de grosses cellules très ramifiées, rappelant les formes géantes de diverses Bactéries. Johan-Olsen (317) a figuré une forme ramifiée analogue chez l'espèce qu'il a nommée *Monilia bacilloïdes*.

Enfin, il n'est pas sans intérêt de rappeler l'existence de formations, ayant une certaine analogie avec les formes géantes, chez certains Ascomycètes, voisins des Périsporiacées, mais à périthèce lâche (Gymnoascées). Nous pouvons citer à ce propos les formes pectinées, observées dans les cultures

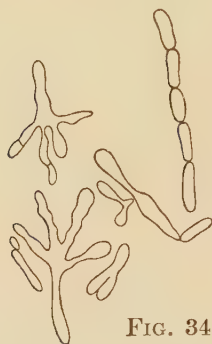


FIG. 34



FIG. 35

FIG. 34. — Formes géantes de *Monilia bacilloïdes* (d'après Johan Olsen).

FIG. 35. — Chandeliers faviques dans les cultures d'*Achorion* (d'après Gedœlst).

des *Ctenomyces*, Champignons le plus souvent saprophytes et des *Microsporum*, agents des teignes tondantes à petites spores. *Achorion Schoenleini*



FIG. 36. — Formes amiboïdes d'*Achorion* dans les cultures (d'après Gedœlst).

(Lebert), parasite du favus, se présente dans les cultures à développement rapide sous la forme de fila-

ments très irréguliers; le cloisonnement s'effectuant mal, certaines cellules peuvent pousser des ramifications dont le calibre est inégal et les extrémités souvent renflées (formes amiboïdes.) A la périphérie des colonies on peut observer assez souvent des filaments qui se renflent et parfois se dichotomisent sans se cloisonner. Ce sont les *chandeliers faviques*, que Brumpt (277) compare aux formes renflées des Actinomycées, bien qu'il soit plus probable qu'il s'agisse de formes analogues aux fuseaux conidiens des *Microsporum*.

Signification biologique des formes géantes

Avant d'aborder la question de la signification biologique des formes géantes, nous devons nous demander si les individus filamenteux et ramifiés appartiennent bien au cycle du parasite qui nous occupe. La présence chez *Actinomyces pulmonalis* de stades très semblables rend possible la méconnaissance d'une contamination par cette espèce. Toutefois, dans la plupart des cas, le fait paraît peu probable, d'abord parce qu'on peut observer tous les passages entre le Bacille de Koch et les formes géantes, ensuite parce que leur repiquage a presque toujours permis le retour à la forme bacillaire du savant allemand. Nous nous permettrons néanmoins de faire quelques réserves en ce qui concerne les individus en *Streptothrix* de Karwacki.

La signification biologique des formes filamen-

teuses et ramifiées a donné lieu à de nombreuses controverses.

Metchnikoff (360) était persuadé que les formes géantes font partie du cycle de développement normal du parasite de la tuberculose ; bien qu'il n'y ait aucun doute, disait-il, « qu'elles appartiennent à la catégorie des formes dites d'*involution*, on ne veut pas du tout affirmer par cette expression qu'elles représentent des états de dégénérescence ». Elles ont été considérées comme des stades de croissance par H. Bruns (278), par Gotschlich dans les *pathogenen Microorganismen* de Kolle et Wassermann (332) et par notre maître M. le professeur Guiart (307, 308). Fischel (295), Coppen Jones (283), notre maître M. le professeur Guiart et, jusqu'à un certain point, Vaudremer (404) pensent que c'est un aspect filamenteux et ramifié, que revêt le parasite de la tuberculose au cours de sa vie saprophytique ; Hayo Bruns (278) et Karwacki (321) croient que les formes géantes représentent un stade de retour vers un état ancestral. Enfin, Fischel (295) admet qu'il s'agit de stades en rapport avec la reproduction.

A l'opposé viennent les conceptions de Maffucci (353), Migula (364), Minder (365). Ces auteurs sont persuadés que les formes géantes de *Mycobacterium tuberculosis* représentent des formes d'*involution*, mais qui ne peuvent pas appartenir au cycle normal du parasite ; Migula et Minder ajoutent qu'il s'agit probablement de stades de dégénérescence.

Remarquons tout d'abord que le terme de formes d'*involution* est utilisé dans deux acceptions

bien différentes; cette constatation paradoxale s'explique par le fait que les auteurs ont diversement interprété son sens primitif. D'après Boudin (275), Büchner, qui l'a créé, a englobé sous le nom de formes d'involution toutes les formes anormales de croissance des végétaux inférieurs. En ce qui concerne les Bactéries il ajoute qu'il affecte ce terme « tantôt à des Bactéries mortifiées, tantôt à des Bactéries vivantes de dimensions considérables par rapport au type habituel de l'espèce et ainsi exceptionnelles ». Metchnikoff (360) semble n'avoir tenu compte que de ce dernier passage; Migula (364), au contraire, a pris le terme de formes d'involution dans le sens de formes anormales mortifiées.

Il est très difficile de se rendre compte si les formes filamenteuses et ramifiées appartiennent au cycle de développement normal de *Mycobacterium tuberculosis*. En effet, si on tient compte des individus apparaissant isolément dans des conditions qui semblent défavorables à la végétation du parasite, on est tenté de les considérer comme anormales. Considérons, au contraire, les formes géantes obtenues par Vaudremer dans la profondeur du bouillon de pomme de terre, les touffes mycéliennes observées par notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt dans des cultures sur gélose au même bouillon, les individus en *Streptothrix* cultivés par Karwacki à partir de souches à vitalité affaiblie: ces formes peuvent se perpétuer semblables à elles-mêmes, lorsqu'on les

repique sur les mêmes milieux; on est tenté de les regarder comme des stades de croissance, appartenant au cycle normal du parasite. Nous pensons qu'il est trop tôt pour être tout à fait affirmatif.

Les formes géantes représentent-elles des formes saprophytiques du parasite de la tuberculose? Hugo Miehé (363) s'élève contre cette conception, l'existence d'espèces végétant le plus souvent sous une forme bacillaire acido-résistante aux basses températures lui fait admettre qu'en aucun cas on ne doit considérer le Bacille de Koch comme un stade biologique d'un microorganisme filamenteux de la Nature. Comme on n'a encore découvert dans le milieu extérieur aucun Cryptogame ramifié, susceptible de se transformer en Bacille de Koch, la question reste pendante.

Peut-on considérer comme reproductrices les formes géantes du parasite de la tuberculose? Nous verrons plus loin qu'aucun des corps reproducteurs décrits comme issus de ces formes n'a fait définitivement ses preuves. Mais on peut se demander, avec Fischel (295), si les extrémités renflées ne représenteraient pas des hyphes conidifères qui n'ont pas pu arriver à leur complet développement; la même question se pose, d'ailleurs, en ce qui concerne les formes renflées des Actinomycées; à notre connaissance, elle n'a pas encore reçu de réponse.

Les formes géantes du parasite de la tuberculose représentent-elles des formes de dégénérescence? On peut leur attribuer cette signification, si on se

reporte aux explications données par Gotschlich dans le traité classique de Kolle et Wassermann (332), car ce sont, comme le dit la définition, des formes dont la puissance de division est amoindrie, mais dont le pouvoir de croissance subsiste. Toutefois si on peut admettre cette signification pour les individus apparus dans des conditions de végétation défavorables, il est impossible de l'appliquer à ceux qui se reproduisent semblables à eux-mêmes dans les milieux pauvres. D'ailleurs Gotschlich ne semble pas bien fixé sur la valeur du terme de dégénérescence, puisqu'il l'applique aux formes ramifiées de *Pasteurella pestis*, observées par Hankin et Leumann, mais non aux formes géantes des parasites de la tuberculose, de la diphtérie et de la morve.

La signification biologique des formes géantes est donc encore mal connue. On peut leur attribuer le qualificatif de formes d'involution; certains caractères peuvent faire penser qu'il s'agit de formes de dégénérescence, mais si, comme le pensent certains auteurs, les individus ramifiés peuvent se reproduire longtemps semblables à eux-mêmes, on doit les considérer comme des stades de croissance. Peut-être sont-ils en rapport avec la reproduction.

Valeur systématique des formes géantes

Les formes géantes du parasite de la tuberculose sont les formes dont les auteurs se sont le plus préoccupés pour établir la position de ce microorganisme dans le système des végétaux.

Dès 1889, Klein (330), remarquant la grande analogie de ces formes avec un mycélium, s'est basé sur leur présence pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Champignons. Depuis, Fischel (295), Levy (343), Coppen Jones (283), Foulerton (298), Sartory (384), notre maître M. le professeur Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufourt (257) ont soutenu la même opinion. Ces derniers auteurs rapprochent *Mycobacterium tuberculosis* de la famille des Actinomycées. C'est aussi surtout à cause de la présence de formes ramifiées que Lehmann et Neumann (340), notre maître M. le professeur Guiart (307) et la Commission bactériologique américaine (358) ont classé le parasite de la tuberculose dans la même famille que le parasite de l'actinomycose.

Nous devons rappeler d'autre part que c'est avant tout à cause des formes géantes que Metchnikoff (360) a cru devoir isoler le microorganisme, qui nous occupe, des autres Bactéries dans le genre *Sclerothrix*.

Malgré l'existence de formes géantes, Migula (364) classe le parasite de la tuberculose dans le genre *Bacterium*; Craig (285) et Arthur Meyer (361) pensent que leur présence n'autorise pas à éloigner ce microorganisme des Bactéries vraies. Toutefois, Kirchensteins (328) soutient que la présence de formes allongées et ramifiées fait supposer que les Bactéries ont des liens de parenté avec les Moisissures.

Dans une publication récente, notre maître M. le professeur Guiart (308) a tranché le débat, en clas-

sant le parasite de la tuberculose et les Bactéries dans l'embranchement des Champignons.

Enfin, Ledoux-Lebard (339), persuadé que dans les cultures le parasite de la tuberculose constitue des filaments à fausses ramifications, invoquait l'existence de formes ramifiées pour rapprocher ce microorganisme du genre *Cladothrix*.

Que devons-nous penser de ces diverses conceptions ?

Éliminons de suite l'opinion de Ledoux-Lebard que nous avons longuement exposée plus haut. Les images, que cet auteur interprète comme des fausses ramifications, sont en réalité des files de Bacilles de Koch ; l'existence de formes ramifiées ne peut pas être invoquée pour rapprocher le parasite de la tuberculose des *Cladothrix*.

Nous avons déjà signalé de nombreuses affinités entre *Mycobacterium tuberculosis* et les Bactéries. La présence de formes ramifiées chez un certain nombre d'espèces appartenant aux familles des Cocccées, de Spirillacées et des Bactériacées, vient confirmer ce rapprochement.

Nous devons ajouter que l'existence de ces formes fournit un argument de plus pour rapprocher tout spécialement *Mycobacterium tuberculosis* des « acido-résistants », surtout des variétés parasites des animaux à sang froid, et des espèces saprophytes *M. lacticola* et *M. phlei*.

La présence de formes géantes est également un caractère commun au parasite de la tuberculose et

aux Corynebactéries: nous ferons remarquer que les individus ramifiés de *Mycobacterium tuberculosis* rappellent beaucoup plus morphologiquement ceux de *Corynebacterium diphtheriae* que ceux de *C. mallei*.

Vaudremer (403) a signalé une grande ressemblance entre les formes géantes du parasite de la tuberculose et les bactéroïdes de *Rhizobium radicicola*; il est probable que c'est à cause de cette ressemblance que Laumonier (336), qui admet que *Mycobacterium tuberculosis* dérive des acido-résistants saprophytes, pense que ces derniers dérivent peut être de la Bactérie des Légumineuses; cette conception impliquerait des relations assez étroites entre le parasite de la tuberculose et *Rhizobium radicicola*. Nous la donnons pour ce quelle vaut.

Mais le problème peut-être le plus intéressant que pose la présence des formes géantes est celui de la parenté de *Mycobacterium tuberculosis* et des Actinomycées. Nous avons vu que les espèces les plus typiques de cette famille végètent le plus souvent sous la forme de filaments très fins et très ramifiés. Des individus comparables à ces formes ont été rarement signalés chez le parasite de la tuberculose, toutefois les filaments observés sur gélose au bouillon de pomme de terre par notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (255, 256, 259, 257), rappellent réellement les hyphes les plus fréquentes des Actinomycées. Karwacki (324), lui aussi, admet que ses formes en *Streptothrix* sont comparables aux filaments ramifiés des mêmes végétaux. Nous avons vu

que, dans les vieilles cultures, les Actinomycées peuvent présenter des formes renflées comparables aux individus à extrémités épaissies du parasite de la tuberculose. Enfin, bien que les formes géantes de *Mycobacterium tuberculosis* aient tendance à se laisser décolorer par les acides, l'acido-résistance peut être invoquée pour rapprocher ce parasite des Actinomycées acido-résistantes. Dalous (287) a comparé ses formes ramifiées de race aviaire à *Actinomyces farcinicus*. Mais c'est surtout à *A. pulmonalis* que l'agent de la tuberculose est comparable. *Mycobacterium tuberculosis* possède donc des formes présentant des analogies remarquables avec la plupart des stades qui interviennent dans le cycle vital des Actinomycées. Nous devons donc le rapprocher de cette famille, mais surtout d'*Actinomyces pulmonalis*.

Avec les Champignons vrais, les affinités sont moins importantes; l'absence de chlorophylle et l'existence de ramifications vraies sont des caractères de Champignons. Les analogies, que nous avons constatées entre les formes géantes du parasite de la tuberculose et certaines formes ramifiées des Levures, viennent confirmer ce rapprochement. Si, comme le pense Brumpt (277), les chandeliers faviques ont la même signification que les formes renflées des Actinomycées, on peut aussi leur comparer les formes géantes à extrémités épaissies de *Mycobacterium tuberculosis*, ce qui fournirait un argument de plus en faveur de cette conception.

Nous voyons donc que le parasite de la tuberculose, en raison de l'existence de formes ramifiées, présente des affinités étroites avec les « acido-résistants », certaines Actinomycées et même avec les Corynebactéries. Le même caractère indique des relations plus éloignées avec les Champignons vrais. Il semble donc logique de classer tous ces micro-organismes dans le même embranchement.

CHAPITRE IV

LES FORMES ACTINOPHYTIQUES

On connaît depuis longtemps, chez *Mycobacterium tuberculosis*, des corps en massue, spéciaux à certaines formations tuberculeuses, dont la structure rappelle beaucoup celle des grains jaunes qui caractérisent l'affection provoquée par *Actinomyces bovis* ; ces formes sont habituellement connues sous le nom de *formes actinomycosiques*. Nous avons signalé, dans le chapitre précédent, de nombreuses analogies entre les individus ramifiés du parasite de la tuberculose et les filaments de l'appareil végétatif des Actinomycées ; ces analogies justifient l'attribution aux formes géantes du qualificatif actinomycosiques ; pour éviter toute équivoque, il vaut mieux rejeter ce terme. En 1903 Lignières et Spitz (444) ont nommé *actinophytes* les foyers à massues rayonnées. Aux dépens de cette appellation, on peut forger le terme de *formes actinophytiques*, qui a l'avantage de ne pas préjuger du parasite en cause et qui ne peut pas être appliqué à d'autres formes. C'est cette désignation que nous adopterons.

Les formes actinophytiques sont propres à la vie parasitaire. La preuve expérimentale de leur formation à partir de *Mycobacterium tuberculosis* a été apportée en 1897 par Babès et Levaditi (413). Elles ont été très étudiées jusqu'en 1902; une bonne mise au point de la question a été donnée, à l'époque, dans la thèse de Dalous (424). Les recherches modernes, en montrant la formation d'actinophytes sous l'influence d'agents très divers, sont venues modifier considérablement nos idées sur leur signification biologique.

CONDITIONS D'OBSERVATION

Les formes actinophytiques du parasite de la tuberculose ont été parfois signalées dans des lésions spontanées de l'homme; le plus souvent, elles ont été observées chez des animaux, inoculés convenablement avec certaines souches de Bacilles de Koch.

LES FORMES ACTINOPHYTIQUES dans les lésions spontanées

Dès 1884, Petrone (456) de Naples a constaté dans l'exsudat d'une méningite des formes qu'il rapporte au parasite de la tuberculose et qui sont assimilées à nos formes actinophytiques par Cornet et Meyer dans le traité classique de Kolle et Wassermann (437).

En 1900 Pelnar (455) décrit dans des lésions tu-

bereculeuses de la séreuse du péricarde, chez un enfant de quatre ans, et dans un cas de tuberculose intestinale et mésentérique, chez une femme de 41 ans, des formes qu'il rapporte à *Mycobacterium tuberculosis* comme « formes actinomycosiques ».

En 1893 Coppen Jones (420, 421), dans un certain nombre de cas de tuberculose, a observé, à l'intérieur de masses caséeuses pulmonaires des formations, ressemblant à de petits grains d'actinomycose et constituées à la périphérie par des corps en massue. Des formes actinophytiques ont été aussi révélées par l'auteur dans l'expectoration de phtisiques à la période des ulcérations pulmonaires.

Ces produits pathologiques n'ont pas donné de cultures; c'est pourquoi ces recherches ont été contestées par plusieurs auteurs, notamment par Dalous (424), puis par Cornet et Meyer (437).

Dans dix cas de tuberculose cavitaire, Jensen (435) a rencontré des massues, semblables à celles de Coppen Jones, au niveau des parois de cavernes, où il a pu observer des croûtes; il n'a jamais pu en révéler dans d'autres tissus tuberculeux, mais il en a retrouvé dans les crachats de malades, porteurs de spélonques actinogènes.

LES FORMES ACTINOPHYTIQUES

dans les lésions expérimentales

Un certain nombre d'auteurs ont obtenu expérimentalement des foyers actinophytiques de nature tuberculeuse. Les expériences n'ont réussi qu'en

partant de la forme bacillaire acido-résistante ; Daulous (424) n'a pas pu obtenir d'actinophytes en inoculant des formes géantes aviaires.

Il semble que les diverses races du parasite de la tuberculose sont capables de donner des formes actinophytiques, mais des résultats positifs n'ont été signalés qu'avec la race humaine et la race aviaire. Toutefois, dans les mêmes conditions expérimentales, il existe des souches favorables et d'autres qui ne provoquent jamais la formation d'actinophytes. Parmi les souches favorables, nous devons mentionner, les Bacilles biliés de Calmette et Guérin, étudiés par Zeyland et Mme E. Piazecka-Zeyland (465). Les anciens auteurs pensaient que les résultats positifs s'observent lorsqu'on inocule une très faible quantité de bâtonnets ou des bacilles peu virulents. Eastwood (425), Meyer et Mayer (451) et tout récemment Zeyland (465) ont obtenu des foyers actinophytiques, en injectant à des animaux des Bacilles tuberculeux tués.

Les anciens auteurs ont attaché une grande importance à la voie suivie pour l'inoculation.

Une technique intéressante est représentée par l'inoculation directe à l'intérieur d'organes : à cet effet, Babès et Levaditi (413, 414) ont préconisé l'injection dans l'organe choisi d'émulsions de cultures peu virulentes ; Schulze¹ (464) a préféré y

1. C'est cet auteur que dans leur précis classique Dopter et Sacquépée désignent par erreur sous les noms de Schütz et Schutz.

faire pénétrer avec une aiguille de très petits conglomérats, prélevés sur des colonies de Bacilles de Koch. Dans les deux cas, divers auteurs ont vu fréquemment se développer au bout de quatorze à seize jours des foyers actinophytiques au point d'inoculation. Les organes inoculés avec succès ont été la substance corticale du rein (Schulze, Lubarsch, 446), la substance cérébrale (Babès et Levaditi, Schulze), les méninges sous la pie-mère (Babès et Levaditi; Cornil, Bezançon et Griffon, 422; Dalous, 424; Foulerton, 427); au niveau de la mamelle, Schulze a constaté que l'apparition des foyers actinophytiques était retardée et n'avait lieu que vingt-cinq jours après l'inoculation; cet auteur a encore remarqué que l'introduction de Bacilles de Koch à l'intérieur des parenchymes hépatiques et testiculaires donne des résultats très inconstants.

Morel et Dalous (452, 424) ont observé des actinophytes dans les poumons de lapins, ayant reçu des Bacilles tuberculeux aviaires par voie intratrachéale.

La voie sanguine paraît avoir été la plus utilisée. A la suite d'injections intraveineuses, Abbot et Gildersleeve (412) ont obtenu des foyers actinophytiques dans le rein. En inoculant des Bacilles de Koch dans la veine marginale de l'oreille du lapin, Dalous (424) a vu se produire des actinophytes dans les poumons; par inoculation dans la veine mésaraïque, l'auteur a obtenu des foyers à massues rayonnées dans le foie. Meyer et Mayer (451) ont

utilisé la voie veineuse au cours de leurs expériences avec des Bacilles de Koch tués.

La voie artérielle a été très employée sous l'impulsion de Friedrich (428). Elle a donné constamment des résultats positifs à Friedrich et Næsske (428, 429), à Schulze (464) et à Lubarsch (446). Mais Dalous (424) ne l'a pas toujours utilisée avec succès et Cornil, Bezançon et Griffon (422) n'ont pas obtenu d'actinophytes par inoculation directe de Bacilles tuberculeux dans la carotide interne du lapin. La technique préconisée par Friedrich consiste à faire pénétrer dans la carotide droite, dont le bout périphérique a été ligaturé, une fine canule mousse de 7 centimètres de longueur jusque dans le ventricule gauche, puis d'injecter avec une seringue bien adaptée une émulsion de Bacilles de Koch. En procédant ainsi, Friedrich et Næsske ont vu se développer, entre le vingtième et le cinquante-neuvième jour, qui suit l'injection, des foyers à massues rayonnées dans divers organes, surtout dans la substance corticale du rein, mais aussi dans le cerveau, le poumon, l'iris, la capsule adipeuse de l'orbite.

Friedrich et Næsske (429) pensent qu'on obtient des formes actinophytiques de *Mycobacterium tuberculosis*, lorsqu'on inocule, par voie intraartérielle, l'émulsion d'un mélange de cultures de Bacilles de Koch et d'*Actinomyces bovis* ou encore de colonies mixtes de Bacilles de Koch et de Staphylocoque doré. L'ensemencement des produits, provenant des foyers à massues rayonnées ainsi obtenus, a donné

à ces auteurs des cultures pures du parasite de la tuberculose.

Dalous (424) et Pinoy (457) pensent que les formes ovalaires et très réfringentes, que Metchnikoff (450) a observées au cours d'inoculations expérimentales chez des mammifères très résistants à la tuberculose, tels que le spermophile (*Spermophilus citillus* L.) et la gerbille du Nord de l'Afrique (*Meriones Shawi* Rozet), sont de même nature que les crosses actinophytiques. Ces formations ont en effet une structure très analogue à celle des corps en massue. Le savant russe admet que ces formes réfringentes peuvent être retrouvées chez le lapin et même parfois chez l'homme.

MORPHOLOGIE DES FORMES ACTINOPHYTIQUES

Avant de décrire en détail les formes actinophytiques du parasite de la tuberculose, nous croyons devoir dire quelques mots de la structure des actinophytes.

Morphologie des actinophytes

Observés à l'œil nu, les actinophytes de *Mycobacterium tuberculosis* apparaissent sous l'aspect de granulations jaunâtres de très petite taille, rappe-

lant, d'après Coppen Jones (420), les grains jaunes caractéristiques de l'actinomyose.

La structure devra être étudiée sur des coupes de tissus renfermant des foyers à massues rayonnées. Nous donnerons ici la description d'un actinophyte à son stade le plus complexe, nous réservant de dire quelques mots plus tard de ses transformations. Autour de tout foyer à massues rayonnées, on constate une couronne de leucocytes polynucléaires. L'actinophyte lui-même présente une symétrie radiaire; sa structure rappelle, d'après Magrou (447, 449), celle d'une inflorescence de Composée radiée: la zone centrale, qui correspond à l'ensemble des fleurs en tubes, est constituée par un amas d'éléments parasites, rappelant morphologiquement les formes qu'on observe dans les cultures; la zone périphérique est représentée par une couronne de corps en massue, qu'on peut comparer aux fleurs en languette.

Nous allons étudier successivement chacune de ces deux zones.

ZONE CENTRALE

Le centre des actinophytes expérimentaux est le plus souvent occupé par un amas de Bacilles de Koch typiques. Toutefois Babès et Levaditi (413, 414), puis Lubarsch (446) font remarquer qu'on peut rencontrer en même temps des bâtonnets et des filaments ramifiés. Toutes ces formes sont acido-résistantes. Leur disposition a été décrite de diverses manières. D'après Dalous (424), il s'agit de

filaments entrecroisés dans tous les sens, mais qui paraissent, pour la plupart, parallèles les uns aux autres. Les auteurs allemands, à la suite des recher-

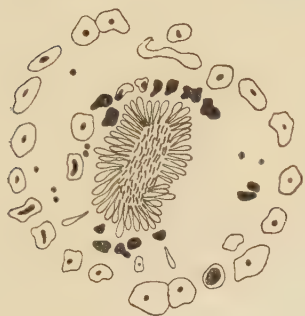


FIG. 37. — Coupe d'un actinophyte tuberculeux (d'après Schulze).

ches de Schulze (464) ont comparé l'ensemble de la zone centrale à un banc de poissons nageant tous dans la même direction. Toutefois Friedrich et Noesske (429) font remarquer que souvent les bacilles paraissent inclus dans une masse amorphe, réalisant ainsi un aspect de zooglée.

ZONE PÉRIPHÉRIQUE

C'est la zone des corps en massue. Ces formations sont souvent pressées les unes contre les autres, formant une couronne continue autour de la zone centrale, d'autres fois elles sont moins serrées et peuvent laisser des espaces libres entre deux éléments consécutifs; dans certains cas même, des massues peuvent se détacher de la colonie et s'isoler, ainsi que l'ont constaté Babès et Levaditi (413, 414).

*Morphologie des formes actinophytiques***ASPECT MICROSCOPIQUE**

Les formes actinophytiques sont souvent connues sous les noms de *massues* et de *crosses*. Elle sont bien en effet l'aspect de massues dont l'extrémité amincie est dirigée vers le centre de l'actinophyte et la région renflée, tournée vers l'extérieur. Le plus souvent, leur grand axe est droit. On peut cependant rencontrer aussi des massues recourbées, présentant un angle très obtus à l'union de la partie mince et de la partie renflée, ce qui justifie la désignation de *crosse*, qui leur est parfois attribuée. Coppen Jones (420) et Jensen (435) ont signalé des massues ramifiées. Leur taille varie beaucoup suivant leur développement; d'après Friedrich et Noësske (429), il n'est pas rare de rencontrer des massues, ayant une longueur de 20 μ ; elles peuvent donc être très grandes par rapport au Bacille de Koch.

Quand les massues sont jeunes, elles ne sont visibles qu'après coloration. Ce n'est que dans les actinophytes d'un certain âge que ces formations se laissent reconnaître sur les pièces fraîches par leur réfringence et leur coloration un peu jaunâtre.

PROPRIÉTÉS TINCTORIALES

Les auteurs ne sont pas d'accord sur les propriétés tinctoriales des formes actinophytiques; peut-

être sont-elles variables, suivant les circonstances. Certains prétendent qu'elles sont acido-résistantes: Cornil, Bezançon et Griffon (422) ont pu les teindre par la méthode d'Ehrlich, Dalous (424) par celle de Ziehl. Par contre, Babès et Levaditi (413), Friedrich et Næsske (429), Jensen (435), Zeyland (465) n'ont pas pu colorer les massues par les procédés qui mettent en évidence l'acido-résistance. Schulze (464) pense qu'au début du développement des actinophytes, les éléments des deux zones sont acido-résistants, mais que plus tard les massues exigent une coloration de différenciation. Cet auteur et récemment Zeyland (465) ont constaté que le procédé de Gram-Weigert peut colorer les massues. Friedrich et Næsske (429) ont obtenu une bonne coloration de ces formations, en faisant agir pendant deux minutes une solution d'éosine à 2 %. Babès et Levaditi (413, 414) ont teinté en rouge les formes actinophytiques en utilisant la méthode de Babès, qui consiste à traiter successivement les préparations par la safranine anilinée, puis par la solution de Lugol, puis par l'alcool. Lorsqu'on emploie ces derniers procédés, on peut obtenir une double coloration des actinophytes en traitant au préalable les préparations par une méthode colorant en violet les éléments acido-résistants.

STRUCTURE des formes actinophytiques

Plusieurs auteurs admettent que les corps en massue comprennent un axe central, entouré par une gaine externe très épaisse.

L'axe central peut être occupé par un Bacille de Koch ou par l'extrémité d'un des filaments, qui se pressent au centre de l'actinophyte. Babès et Levaditi (414) prétendent qu'on voit souvent des filaments se terminer en bouton à l'intérieur des corps en massue. Dalous (424) n'a vu qu'une seule fois un bacille dans la cavité d'une forme actinophytique et Friedrich et Næsske (429), qui ont fait des constatations analogues, se demandent si les bâtonnets en question ne sont pas situés dans un autre plan que la crosse. Dalous note que, le plus souvent, l'axe est vide, en sorte que la massue représente un tube à parois épaisses. Sa cavité axiale peut être étroite et allongée ou bien avoir l'aspect d'une sorte de vacuole ; elle n'arrive jamais jusqu'à l'extrémité périphérique de la massue. Lorsqu'une de ces formations a été coupée perpendiculairement à son axe, elle apparaît sous l'aspect d'un anneau.

La gaine extérieure, très épaisse, présente une structure stratifiée et Magrou (447,449), à la suite de ses études sur les massues botryomycotiques, la considère comme formée par une superposition d'assises concentriques, emboîtées les unes dans les autres, en général au nombre de deux ou de trois.

La constitution de ces couches est très discutée. Si nous croyons Jensen (435), Engel, à la suite de recherches d'ordre purement chimiques, croit devoir exclure la mucine, l'amyloïde, le glycogène, la lécithine, la cholestérine et est porté à admettre qu'elles sont constituées par des matières adipeuses solides, probablement par de la graisse neutre; Jensen (435), qui a constaté que les massues présentent certaines réactions de l'élacine, conclut qu'elles sont formées de matières grasses neutres, précipitées autour de filaments élastiques; Zeyland (465), colorant des coupes par le procédé de Fischler, a montré que les acides gras entrent dans la constitution de ces formations. Ajoutons que Pinoy (457) pense que la substance qui forme la gaine peut être incrustée par des dépôts successifs de sels minéraux et que Schulze (464) admet que les massues peuvent se calcifier.

Dalous (424) a émis l'hypothèse que la gaine extérieure des formes actinophytiques représente la membrane très épaissie du Bacille de Koch ou du filament, qui occupe la cavité axiale.

La même structure concentrique peut être constatée chez les formes que Metchnikoff (450) a observées chez les rongeurs très résistants à la tuberculose. Ces corps très réfringents et de couleur d'ambre ont une forme en huit de chiffre ou encore un aspect arrondi ou irrégulier; on y remarque parfois au centre un Bacille de Koch, colorable par le Ziehl, ou distinct seulement par son contour; la périphérie est constituée par une substance calcaire

amorphe d'une grande épaisseur disposée par couches concentriques, qui paraissent s'être déposées successivement.

EVOLUTION

DES FORMES ACTINOPHYTIQUES

Nous avons vu que divers auteurs pensent que des Bacilles de Koch et des formes géantes peuvent, en vie parasitaire, se transformer en corps en massue. Comme cette transformation a toujours lieu au niveau de foyers spéciaux, les actinophytes, nous ne pouvons séparer son étude de celle de l'évolution des actinophytes. Nous devons ensuite nous demander si les corps en massue sont susceptibles de faire retour à d'autres formes du parasite de la tuberculose.

Evolution des actinophytes

Les résultats expérimentaux, que nous avons cités plus haut, ont montré à divers auteurs que les foyers à massues rayonnées ne peuvent se développer que chez un hôte résistant, ayant reçu une petite quantité de Bacilles de Koch de faible virulence ou des Bacilles de Koch tués.

Le point de départ d'un actinophyte paraît être une colonie de Bacilles de Koch, localisée dans un organe propice: Abbott et Gildersleeve (412) pensent qu'il s'agit toujours d'un amas peu important.

Plusieurs auteurs ont admis que les bâtonnets en question vont coloniser, à la faveur d'une embolie dans un capillaire préexistant (Cornil, Bezançon et Griffon, 422), ou néoformé (Babès et Levaditi, 413, 414). Comme des actinophytes ont été parfois observés loin de tout vaisseau, Dalous (424) fait valoir que le capillaire où s'est arrêté l'embolie a pu être, par la suite, détruit par la production de tissu tuberculeux. Il est possible aussi que des bacilles constituent des amas actinogènes en plein parenchyme ; ces colonies peuvent être formées notamment par des bâtonnets ayant traversé les tuniques vasculaires, comme le veulent Schulze (464) et Dalous (424).

Pour Zeyland (465), la couronne de corps en massue apparaît autour de l'amas primitif sous l'aspect d'une couche gélatineuse, homogène et vitreuse, constituée aux dépens des tissus de l'hôte ; à partir de cette formation, diffusent des prolongements radiaires, qui vont devenir des massues, de la même manière que des rayons s'échappent d'une goutte d'encre de Chine, versée dans de la solution physiologique.

Plusieurs auteurs ont admis que les corps en massue se constituent à partir de bacilles de l'amas primitif. Babès et Levaditi (413, 414) supposent que, lors du développement des foyers actinophytiques, les bâtonnets de la colonie initiale s'allongent et se ramifient. Au cours du même processus, Schulze (464) a noté qu'avant toute transformation les bacilles de la périphérie se disposent radialement ;

pour lui ce sont ces bâtonnets seuls qui se transforment en corps en massue. Dalous (424) pense qu'à un certain moment la membrane s'épaissit par gélications successives, en donnant les assises concentriques, que nous avons décrites. Cette hypothèse a été reprise par Magrou (447, 449) en ce qui concerne le Staphylocoque; Pinoy (457) l'a adoptée pour toutes les formes actinophytiques; cet auteur ajoute que la membrane se gélifie sous l'action digestive, exercée par l'hôte, et qu'en même temps elle s'incruste de sels calcaires. Metchnikoff (450) a décrit une évolution absolument semblable à ses corps concentriques observés chez la gerbille.

Comme plusieurs auteurs ont obtenu des formes actinophytiques autour d'amas de bacilles morts, on doit supposer que les corps en massue peuvent aussi se constituer à la suite de précipitations successives autour de bâtonnets de substances provenant des tissus de l'hôte. Coppen Jones (420, 421) a formulé cette hypothèse dès 1893.

Metchnikoff (450) a constaté que, à l'intérieur des corps réfringents, qu'on peut rencontrer chez la gerbille et le spermophile, les Bacilles de Koch perdent peu à peu leurs propriétés tinctoriales et sont finalement détruits. Si les formes actinophytiques ont la même signification biologique, on peut admettre que les bâtonnets acido-résistants sont détruits à l'intérieur des corps en massue.

Plusieurs auteurs pensent que, lorsque les corps en massue sont complètement développés, les ba-

cilles de la zone centrale perdent peu à peu leurs propriétés tinctoriales et disparaissent; il arrive ainsi un moment où les actinophytes ne sont plus constitués que par des massues. Ces dernières prennent peu à peu une apparence hyaline, se dissocient en fragments résistants et finissent par disparaître.

Retour des formes actinophytiques aux autres formes

La transformation des corps en massue en d'autres formes du parasite de la tuberculose n'est pas prouvée. A la vérité, Dalous (424) a toujours obtenu des cultures pures de Bacilles de Koch en ensemençant des lésions contenant des foyers à massues rayonnées. Schulze (464) n'a pu obtenir de cultures qu'à partir d'actinophytes jeunes. On peut donc se demander si ces colonies ne résultent pas du développement des Bacilles de Koch de la zone centrale.

VALEUR BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES ACTINOPHYTIQUES

Pour nous faire une idée de la signification biologique des formes actinophytiques, nous devons rechercher quelles sont les causes, autres que la présence du parasite de la tuberculose, qui déterminent la formation d'actinophytes. Nous commencerons donc par cette étude, qui nous aidera aussi à nous faire une idée de la valeur systématique de ces formes.

Causes déterminant la formation d'actinophytes

L'apparition dans les tissus de grains actinophytiques est souvent liée à l'évolution d'un parasite végétal. Cependant tout récemment Levaditi et ses collaborateurs ont réussi à produire des foyers à massues rayonnées, en injectant à des animaux des particules inorganiques.

**Formes actinophytiques
chez les Champignons vrais**

Des foyers actinophytiques provoqués par des Champignons vrais ont été signalés depuis longtemps.

Parmi les Ascomycètes du groupe des Périssporiacées, citons avant tout *Aspergillus fumigatus* Fresenius. Lichtheim (442, 443), le premier, a observé des actinophytes produits par cette espèce dans le poumon de lapins auxquels il avait injecté par voie intratrachéale une faible quantité de spores de cette Moisissure; le même auteur a retrouvé des foyers à massues rayonnées dans les reins d'animaux de la même espèce, qui avaient reçu dans la veine une émulsion assez concentrée de spores; le centre de ces formations s'est montré constitué par des filaments mycéliens. Ces expériences ont été confirmées par Rénon (460, 460 bis), qui ajoute que des formes actinophytiques du même

Champignon ont été signalées par Laulanié et par Ribbert dans le parenchyme pulmonaire du lapin et du cobaye, puis par Lucet dans la rate de ce dernier animal. Récemment P. Nicaud (454) a observé des actinophytes dans le parenchyme rénal et plus rarement au niveau du poumon chez des animaux ayant subi des inoculations discrètes et répétées de cultures d'*Aspergillus fumigatus*. D'après Rénon, des foyers à massues rayonnées dûs à cette Moisissure ont aussi été observés chez l'homme dans des cas d'aspergillose primitive du poumon, notamment par Boyce, Kahn, Wheaton.

Aspergillus flavus de Bary (= *flavescens* Wreden) peut, en vie parasitaire, donner naissance à des formes actinophytiques. Ribbert (461) a pu en observer au niveau du foie de lapins, ayant reçu dans la veine mésentérique une très faible dose de conidies de cette Moisissure et au niveau des poumons d'animaux de même espèce, inoculés semblablement dans la trachée ou dans la veine marginale de l'oreille; l'auteur a obtenu des actinophytes moins développés au niveau de l'iris de lapins ayant reçu une petite quantité de spores dans la chambre antérieure de l'œil. Notons que la zone centrale de ces grains est apparue formée de conidies et non de filaments mycéliens.

Récemment A. Nanta (453), inoculant sous la peau d'animaux des spores de *Sterigmatocystis Nantae* Pinoy, a observé dans le tégument lui-même des corps radiés de type actinomycosique.

Parmi les Exoacées, nous devons rappeler que Magrou (448, 449) a prouvé l'existence de foyers à massues rayonnées provoqués par *Endomyces albicans* (Robin), parasite du muguet. Inoculant au lapin une culture de ce Champignon, l'auteur a tué l'animal; dans le parenchyme rénal existaient des nodules entourés de massues échinulées.

Une espèce de Phycomycètes de la famille des Mucoracées *Rhizopus Cohni* Berlese et de Toni (= *rhizopodiiformis* Cohn) a été signalée par Lichtheim (443) comme capable de produire des actinophytes. Cet auteur a observé des foyers à massues rayonnées dans les poumons de lapins, qui avaient reçu dans la veine, huit jours auparavant, une faible dose de spores de ce Champignon.

Enfin, parmi les Mucédinées, Pinoy (457) cite les *Sporotrichum* comme susceptibles de donner naissance à des foyers à massues rayonnées.

Formes actinophytiques chez les Actinomycées

Parmi les Actinomycées, il existe des espèces qui provoquent avec une constance remarquable des lésions à actinophytes; ce fait a incité certains auteurs à considérer les corps en massue comme un caractère important de ces végétaux et à nommer foyers actinomycosiques toutes les formations à massues rayonnées, quelle qu'en soit la cause.

L'espèce la mieux connue, *Actinomyces bovis* Harz,



FIG. 38. — Foyer actinophytique provoqué par *Actinomyces bovis* (Figure schématique).

apparaît presque toujours dans les lésions spontanées d'actinomycose au niveau de foyers actinophytiques. *Actinomyces Madurae* (Vincent), parasite du pied de Madura, se rencontre à l'intérieur de grains blancs ou rouges sous l'aspect d'un lacs de filaments, entourés d'une couronne de rayons amorphes, représentant probablement des formes analogues aux corps en massue du microorganisme précédent. D'autres espèces du genre *Actinomyces*, telles que *A. asteroïdes* Eppinger et *A. farcinicus* de Toni et Trévisan, se présentent dans la plupart des lésions spontanées uniquement sous l'aspect de filaments plus ou moins ramifiés. Des foyers actinophytiques ne peuvent être obtenus que dans cer-

taines conditions expérimentales. A la suite d'injections subdurales et rénales, Lubarsch (446) et Schulze (464) sont parvenus à provoquer, chez le lapin, la formation d'actinophytes à *A. asteroïdes*; d'après Pinoy (457), Nakayama, utilisant la même espèce, a obtenu des résultats identiques, à la suite d'inoculations répétées au cobaye. Par contre, Friedrich et Nöesske (429) ont toujours échoué. Feistmantel (426) a réussi à provoquer l'apparition de foyers à massues rayonnées, en injectant dans la jugulaire de cobayes une émulsion concentrée de culture d'*A. farcinicus*. D'autre part, *A. Ponceti* (Verdun), parasite de la pseudo-actinomycose de Mosetig, Poncet et Dor, engendre des lésions ayant l'aspect de grains jaunes, mais, d'après Poncet et Bérard (458), ces grains sont constitués par des amas de filaments enchevêtrés, qui se perdent insensiblement à la périphérie sans porter de terminaisons en massue. Enfin, Sartory et Bailly (462, 463) ne signalent pas de formes actinophytiques chez les espèces suivantes: *A. pulmonalis* (Roger, Bory et Sartory), *A. buccalis* (Roger, Bory et Sartory), *A. bronchialis* (Sartory et Lasseur), *A. catarrhalis* (Sartory et Bailly).

On rapproche souvent du genre *Actinomyces*, le genre *Cohnistreptothrix* qui ne présente pas dans les cultures de filaments conidifères. *C. Israël*i (Kruse) provoque des altérations très semblables à celles qu'engendre *Actinomyces bovis*; comme ce dernier, cette espèce apparaît presque toujours dans les lésions spontanées au niveau de foyers à mas-

sues rayonnées. D'après Pinoy (457), des actinophytes ont été aussi signalés chez *C. Færsteri* (Cohn) par Dèvé, puis par Landrieu.



FIG. 39. — Actinophyte à *Actinobacillus Lignieresii*. Grossissement 825 (d'après Lignières et Spitz, emprunté à Pinoy).

Enfin, Brumpt (418) rattache aux Actinomycées l'Actinobacille de Lignères et Spitz *Actinobacillus Ligneresi* Brumpt. Comme *Actinomyces bovis* et comme *Cohnistreptothrix Israël*i, cette espèce a la propriété de constituer des foyers actinophytiques dans la plupart des lésions qu'elle provoque.

Formes actinophytiques chez les « acido-résistants »

Comme *Mycobacterium tuberculosis*, beaucoup de variétés du groupe des « Bacilles acido-résistants

saprophytes » peuvent provoquer la formation de foyers actinophytiques à la suite d'inoculations expérimentales réalisées dans des conditions analogues à celles que nous avons rapportées à propos de ce parasite. Les espèces suivantes ont donné des résultats positifs : Bacille du beurre de Petri-Rabinowitsch (Lubarsch, 446 ; Hoelscher, 434 ; Abbott et Gildersleeve, 412), Bacille de la Thi-

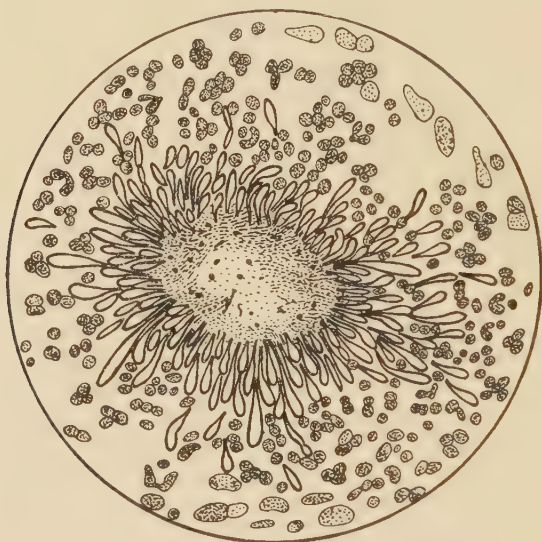


FIG. 40. — Foyer actinophytique provoqué par le Bacille de la Thimothée de Möller (d'après Abbott et Gildersleeve, emprunté à Boudin.

mothée (Schulze, 464 ; Hoelscher ; Abbott et Gildersleeve ; Cantacuzène, 419 ; Limousin, 445), Bacille des Graminées II de Möller (Lubarsch, Hoelscher), Mistbacillus du même auteur (Lubarsch), Bacille de Graszberger (Limousin).

Lubarsch (446) fait remarquer qu'en expérimentant de la même manière avec *Corynebacterium diphtheriae* et *C. mallei*, il n'a jamais pu obtenir d'actinophytes.

Formes actinophytiques chez les Bactéries

Il existe des Bactéries vraies, capables de provoquer la formation de foyers à massues rayonnées.



FIG. 41. — Foyer actinophytique expérimental à *Staphylococcus pyogenes aureus* (d'après Magrou).

Magrou (447, 449) a montré d'une manière irréfutable que le Staphylocoque doré peut donner naissance à des formes actinophytiques. Les vétérinai-

res connaissent depuis longtemps la botryomycose, affection du cheval caractérisée par des granulations jaunâtres à structure comparable à celle des grains jaunes de l'actinomycose; les anciens auteurs avaient rapproché le parasite en cause du genre *Actinomyces*. Toutefois Kitt (436) avait autrefois considéré comme appartenant à la même espèce l'agent de la botryomycose et le Staphylocoque. Magrou, partant de souches diverses de *Staphylococcus pyogenes aureus* Rosenbach a réussi, chez le lapin et le cobaye, à provoquer la formation de foyers à massues rayonnées identiques aux grains botryomycotiques; ainsi des actinophytes ont été trouvés dans les reins à la suite d'injections intraveineuses de 0 centigr. 5 de culture et dans le testicule à la suite de l'introduction dans cet organe d'un fil imprégné de Staphylocoques virulents.

Une autre Bactérie, signalée comme produisant des foyers à massues rayonnées, est *Bacillus filamentosus*¹, isolé par Cozzolino (423) d'une tuméfaction périauriculaire et d'un abcès rétropharyngien. Des coupes de la première de ces lésions ont montré des actinophytes dont le centre est apparu constitué par un enchevêtrement de filaments sinueux. Des cultures faites à partir de foyers purulents ont donné des formes filamenteuses et des bâtonnets sporulés; l'inoculation de ces éléments n'a pas engen-

1. Le nom de *Bacillus filamentosus* Cozzolino 1900 est pré-occupé; d'après Migula (152), il a été appliqué en 1897 par Burchard à une espèce non sporulée, donc certainement différente de celle de Cozzolino.

dré de foyers à massues rayonnées. Il n'est donc pas absolument certain que le Bacille de Cozzolino soit le véritable agent des actinophytes observés.

Nous devons aussi rappeler que d'après Poncet et Bérard (458) Sawtchenko a décrit des actinophytes provoqués par un microorganisme bacillaire non gramophile: la culture de ces lésions a donné des éléments en fins bâtonnets, des formes granuleuses, des formes en filament et des formes en fuseau. Il se peut que le Bacille de Sawtchenko soit très proche de *Cohristreptothrix Israëlî* ou de l'Actinobacille de Lignières et Spitz.

Actinophytes et Protozaires

Letulle (439) et Labbé (438) ont émis l'hypothèse que la botryomycose est provoquée par des Protozoaires et que les corps en massue des grains botryomycotiques représentent des Amibes modifiées par le parasitisme. Toutefois, comme le fait remarquer Magrou (447, 449), ni Letulle, ni Labbé n'ont donné de preuves expérimentales de ce qu'ils avancent; la culture et l'inoculation de ces Amibes hypothétiques reste à réaliser.

Actinophytes et corps inorganiques

Dans ces dernières années, Levaditi et ses collaborateurs ont obtenu des foyers à massues rayonnées, en injectant à des animaux certaines substances inorganiques pulvérisées. Ainsi Levaditi et O. Dimancesco Nicolau (440), inoculant dans les mus-

cles d'un lapin 0,016 gr. d'une suspension huileuse de tellure, voient après quatre-vingt dix-neuf jours, dans les coupes de ces organes, des actinophytes constitués au centre par un dépôt tellurique et à la périphérie par une rosace de corps en massue. Plus récemment Levaditi, P. Lépine et Mlle R. Schœn (441), au cours d'études sur les propriétés spirochéticides du vanadium, ont injecté dans les muscles



FIG. 42. — Actinophyte provoqué par l'injection intramusculaire de particules de vanadium (d'après Levaditi, P. Lépine et Mlle R. Schœn).

d'animaux de même espèce 0 gr. 1 d'une suspension à 10 % de ce métal dans l'huile d'olive; l'examen histologique du tissu musculaire, siège de l'injection, a montré des foyers dont le centre, formé par des particules de vanadium, est entouré d'une couronne de massues actinophytiques.

Signification biologique des formes actinophytiques

Avant de rechercher la signification des corps en massue, nous devons nous demander si les foyers actinophytiques à Bacilles de Koch sont bien de nature tuberculeuse. En effet, Schulze (464) rapporte que Bostroem, examinant quelques-unes de ses préparations, que lui présentait Lubarsch au Congrès de la Société allemande de Pathologie à Düsseldorf (septembre 1898), objecta que ces coupes, ainsi que celles de Babès et Levaditi et de Friedrich avaient été pratiquées dans des tissus envahis par des Moisissures, en même temps que par *Mycobacterium tuberculosis*. Comme les inoculations de ces auteurs ont été faites avec des cultures pures, et que le centre de leurs actinophytes s'est toujours montré constitué uniquement par des formes du parasite de la tuberculose, l'objection de Bostroem n'a aucune portée.

S'il est certain que le parasite de la tuberculose est capable de provoquer la formation de foyers actinophytiques, la signification des corps en massue a été assez discutée. On peut se demander en effet s'ils représentent des stades particuliers du parasite ou des formations étrangères au cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les anciens auteurs sont presque tous partisans de la première conception.

Certains ont pensé que les corps en massue sont

en rapport avec la reproduction. Babès et Levaditi (413, 414) ont émis l'hypothèse que ces formations constituent une sorte de capsule protectrice de filaments sporifères. Magrou (447, 449), à la suite de ses recherches sur le Staphylocoque doré, ajoute que les foyers actinophytiques sont peut-être comparables aux fructifications des Myxobactéries.

Friedrich et Næsske (428, 429) ont admis que les massues de *Mycobacterium tuberculosis* représentent des formes de croissance active, modifiées par l'adaptation à la vie parasitaire. Pour Lubarsch (446), il s'agit de stades d'accroissement ayant avorté, de malformations dues à un développement défectueux.

D'autres auteurs ont voulu voir dans les massues des formes de défense et de résistance, en raison de leur développement à l'intérieur des tissus d'individus luttant avec avantage contre le parasite. Cette interprétation a été admise par Dalous (424) en ce qui concerne *Mycobacterium tuberculosis*; ce savant fait remarquer que la situation des formes actinophytiques à la périphérie des foyers à massues rayonnées indique leur rôle d'individus protecteurs de la colonie. Magrou (447, 449), à la suite de ses recherches sur le Staphylocoque doré, pense qu'il peut s'établir entre le parasite et l'hôte une sorte d'équilibre; ainsi le microorganisme producteur d'actinophyte finirait par vivre dans un état de symbiose avec ce dernier. Schulze (464) admet que les corps en massue de l'agent de la tuberculose représentent des formes de souffrance. Notre maî-

tre M. le professeur Guiart (433) a émis une opinion analogue à propos des Actinomycées.

Brumpt (417) a attribué aux formes actinophytiques du parasite de l'actinomycose une signification assez curieuse; les massues seraient chargées de puiser les aliments dans les tissus de l'hôte et de les transmettre aux éléments de la zone centrale; elles représenteraient des « filaments nourriciers ».

Nous devons rappeler enfin que Bostroëm (415) a considéré les crosses des lésions d'actinomycose comme des formes de dégénérescence.

Toutes ces conceptions, qui font des corps en massues des stades biologiques du parasite de la tuberculose, sont fortement ébranlées par les recherches d'Eastwood (425), de Meyer et Mayer (451), de Zeyland (465), qui ont démontré que des actinophytes peuvent se constituer autour d'amas de Bacilles de Koch morts.

Jensen (435) a admis que les corps en massue des cavernes tuberculeuses résultent de la précipitation autour de filaments élastiques de matières grasses neutres, provenant de Bacilles de Koch et mises en liberté lors de la dégénérescence de ces microorganismes.

Les expériences de Levaditi et de ses collaborateurs (440, 441), qui ont permis d'obtenir des formes actinophytiques autour d'amas inorganiques, ont nettement prouvé que les tissus de l'hôte interviennent dans la constitution de la gaine extérieure.

Dès 1893, Coppen Jones (420, 421) a soutenu que les massues de *Mycobacterium tuberculosis* sont

constituées par des précipités de substances colloïdes résultant de certaines réactions chimiques entre le parasite et l'hôte.

En 1900, Poncet et Dor (459) avaient attribué la formation des massues de la botryomycose à la dégénérescence d'éléments des tissus envahis.

La plupart des auteurs modernes, Levaditi et Dimancesco-Nicolau (440), Meyer et Mayer (451), Zeyland (465) admettent que les cellules de l'organisme de l'hôte interviennent dans l'élaboration des formes actinophytiques. Meyer et Mayer ainsi que Zeyland paraissent considérer les massues comme des formations uniquement constituées aux dépens des tissus lésés. Ce dernier ajoute qu'il existe des relations étroites entre les polynucléaires et les corps en massue et que ce sont les granulations éosinophiles de ces éléments, qui participent surtout à leur formation. Cette conception nous paraît un peu trop absolue ; car la présence à l'intérieur de crosses du microorganisme producteur de l'actinophyte est souvent signalée. Comme Coppen Jones (421), Levaditi et Dimancesco-Nicolau (440) pensent que les formes actinophytiques dérivent à la fois des tissus de l'hôte et des corps actinogènes. Dans l'état actuel de la science, c'est cette conception qui nous paraît le mieux correspondre aux faits observés.

**Relations entre les formes actinophytiques
et les formes géantes**

Quelques auteurs, comme Dalous (424), ont cru que les formes géantes et les formes actinophytiques représentent des formations identiques. La taille considérable et les renflements terminaux qu'on observe dans les deux cas peuvent expliquer cette assimilation. Toutefois la structure stratifiée n'existe que chez les formes actinophytiques. De plus, nous avons vu que les formes géantes représentent des stades biologiques du parasite de la tuberculose, les travaux récents semblent montrer que les massues des foyers actinophytiques sont en grande partie élaborées par les cellules de l'hôte et n'appartiennent pas au cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis*. On ne peut donc plus assimiler les extrémités renflées des individus géants aux massues des actinophytes.

Valeur systématique des formes actinophytiques

Comme les formes actinophytiques paraissent constituées surtout aux dépens des tissus de l'hôte, les données systématiques qu'elles nous apportent sont bien plus d'ordre biologique que morphologique. Nous croyons néanmoins devoir un peu insister sur la question, parce que beaucoup d'auteurs leur ont attribué une grande importance dans la classification

Notons tout d'abord que Magrou (447, 449) est disposé à rapprocher des Myxobactéries les microorganismes producteurs d'actinophytes. Pour lui, les foyers à massues rayonnées rappellent beaucoup les fructifications de ces Cryptogames. Nous aurons à revenir sur la question, lorsque nous nous occuperons de la reproduction du parasite de la tuberculose, mais nous pouvons dire de suite que ce rapprochement ne nous paraît pas fondé.

D'après Dalous (424), Petrone (456), se basant sur l'existence de formes actinophytiques chez *Mycobacterium tuberculosis*, conclut que ce parasite est intermédiaire entre les Bactéries et les Champignons inférieurs. Babès et Levaditi (413, 414), Lubarsch (446), Schulze (464) ont vu dans ces formes l'indice d'une étroite parenté entre le microorganisme, qui nous occupe, et les Actinomycées. Notre maître M. le professeur Guiart (431, 432) a, lui aussi, invoqué ce caractère pour classer le parasite de la tuberculose auprès des Actinomycées.

Toute différente est l'opinion de Lignières et Spitz (444): ces auteurs, ayant constaté des différences très considérables entre plusieurs microorganismes producteurs d'actinophytes soutiennent qu'« aucune parenté, aucun rapprochement ne peuvent être établis scientifiquement entre plusieurs microbes par le seul fait qu'ils possèdent la propriété de produire des éléments en formes massues ». Cette opinion renferme certainement une part de vérité.

Il est toutefois certaines données biologiques

que nous devons retenir. Nous avons vu que des actinophytes peuvent être provoqués par des parasites végétaux assez différents : des Ascomycètes classés parmi les Périsporiacées (*Aspergillus*, *Sterigmatocystis*) et les Exoascées (*Endomyces*), des Phycomycètes de la famille des Mucoracées (*Rhizopus*), des Actinomycées, des « acido-résistants », des Bactéries de la famille des Coccacées (Staphylocoque). S'il n'y a pas là un argument pour admettre un rapprochement étroit entre ces espèces, on peut y voir peut-être l'indice d'une parenté éloignée entre les Moisissures, les Levures, les Actinomycées et les Bactéries, ce qui justifie la conception de notre maître M. le professeur Guiart (432), qui fait rentrer les Bactéries y compris les Actinomycées, les Moisissures et les Levures dans le grand embranchement des Champignons.

En ce qui concerne le parasite de la tuberculose, nous avons déjà signalé que les foyers actinophytiques apparaissent dans des conditions expérimentales très analogues quand on utilise *Mycobacterium tuberculosis*, les « acido-résistants » saprophytes et les Actinomycées acido-résistantes, *A. asteroïdes* et *A. farcinicus* ; nous avons donc là un argument de plus pour considérer tous ces microorganismes comme très proches. L'existence de foyers actinophytiques autorise à admettre des relations plus éloignées entre le parasite de la tuberculose et les Champignons vrais.

CHAPITRE V

LES FORMES LEVURES

Depuis longtemps, certains auteurs ont signalé chez *Mycobacterium tuberculosis* des individus de grande taille ovoïdes et bourgeonnants. Un mémoire récent de Reenstierna (482) a attiré l'attention des savants sur des éléments tout à fait comparables aux formes levures des Champignons vrais.

CONDITIONS D'OBSERVATION

Dès 1888, Metchnikoff (475) a signalé et figuré des individus ovoïdes de grande taille, qu'il a observés en même temps que des formes ramifiées, en cultivant des Bacilles de Koch à la température de 44°.

Vaudremer a signalé des formes « en calebasse » dans des cultures sur milieux pauvres. Nous avons exposé, dans le chapitre consacré aux formes géantes, comment Gessard et Vaudremer ont réussi à adapter le parasite de la tuberculose à des solutions

synthétiques de moins en moins riches, dont nous avons donné la composition page 209. Des ensemencements, réalisés sans supports sur ces milieux à l'état liquide, ont fourni à Vaudremer (490) des individus polymorphes, dont quelques-uns présentaient un aspect en calebasse. En cultivant des Bacilles de Koch dans la profondeur du bouillon de pomme de terre, l'auteur (487, 488, 489, 490) a observé, en même temps que des filaments ramifiés, des individus bourgeonnants. Des formes analogues ont été signalées (490) dans le même milieu ensemencé avec des pus d'abcès froids, recueillis dans le service du professeur Gosset.

Kostyrko (470), ensemençant des Bacilles tuberculeux non acido-résistants, a obtenu, suivant les conditions physico-chimiques, des bâtonnets, des formes granulaires ou des formes levures. Quant à Reenstierna (482), il a observé ses formes levures les plus caractérisées dans des cultures sur milieux usuels de produits tuberculeux divers (crachats, urines, etc.). Ces éléments ovoïdes et bourgeonnants se sont développés en même temps que des formes filamenteuses de diamètre très considérable par rapport au Bacille de Koch. Des individus semblables ont pu être obtenus par repiquage sur les mêmes milieux des colonies primitives; l'auteur a pu observer des formes levures dans des cultures réalisées, suivant «le procédé de Burry, qui permet de partir d'une seule cellule». Le savant suédois leurs assimile de gros éléments coccoïdes et de gros diplocoques, qu'il a observés

assez fréquemment dans des cultures de Bacilles de Koch de quatre souches humaines, soumises à des mouvements d'agitation répétés.

MORPHOLOGIE DES FORMES LEVURES

Les formes levures sont caractérisées par leurs grandes dimensions par rapport au Bacille de Koch. Vaudremer (490) prétend que certaines peuvent atteindre la taille d'un globule rouge.

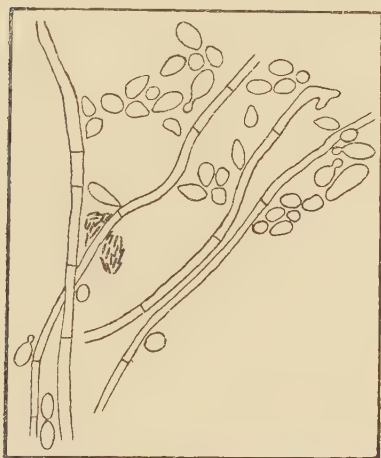


FIG. 43. — Formes levures observées dans une culture de produits tuberculeux (d'après Reenstierna).



FIG. 44. — Formes levures développées dans une culture de Bacilles de Koch convenablement agitée (d'après Reenstierna).

Nous avons déjà donné quelques indications sur l'aspect microscopique des formes levures. Reenstierna (482) attribue la même valeur biologique à des éléments ovoïdes, à des éléments en calebasse

et à des éléments en grains de café disposés deux par deux. Les individus bourgeonnants, figurés par cet auteur, et que nous reproduisons ici (Fig. 43), rappellent étonnamment les formes levures de certaines espèces d'Exoascées, et en particulier celles d'*Endomyces albicans* (Robin), parasite du muguet.

Les formes ovoïdes rappellent des cellules de Levures au repos.

Au point de vue des affinités tinctoriales, nous devons signaler tout d'abord que les formes levures sont, d'après Vaudremer (488, 489, 490) et Reenstierna (482), dépourvues d'acido-résistance. Le savant suédois fait remarquer que, lorsqu'on leur applique la méthode de Ziehl-Neelsen, elles se colorent en bleu. Toutefois, Vaudremer (489, 490) admet qu'elles sont peu cyanophiles, mais très gentianophiles et très fuchsinophiles. Reenstierna a pu teindre par le Gram les formes levures de ses cultures soumises à des mouvements d'agitation.

Les auteurs ne disent rien de leur structure.

EVOLUTION DES FORMES LEVURES

Reenstierna (482), constatant que des éléments ovoïdes peuvent apparaître dans des cultures de Bacilles de Koch, convenablement agitées, a émis l'hypothèse que les formes levures peuvent se développer à partir de la forme bacillaire acido-résistante. L'auteur pense d'ailleurs que cette transfor-

mation n'est pas directe, mais qu'il s'intercale un stade granulaire.

Kostyrko (470) paraît admettre que des formes levures peuvent se développer à partir de Bacilles tuberculeux non acido-résistants.

Metchnikoff (475) et Vaudremer (488, 490) pensent que des éléments ovoïdes et en calebasse peuvent naître aux dépens des formes géantes, soit par division, soit par bourgeonnement. Nous étudierons ces processus à propos de la reproduction du parasite de la tuberculose.

Vaudremer (490) et Reenstierna (482) croient que les formes granulaires peuvent, en grossissant, se transformer en formes levures. Nous aurons à reparrer de la question dans un chapitre ultérieur.

Plusieurs auteurs admettent qu'au cours de sa végétation sous la forme levure, le parasite de la tuberculose est capable de se multiplier semblable à lui-même. D'après Vaudremer (490) et Reenstierna (482), cette prolifération peut se faire par bourgeonnement; l'auteur suédois ajoute qu'elle peut aussi résulter de divisions scissipares; ainsi apparaîtraient les gros diplocoques, dont nous avons parlé.

Reenstierna (482) croit avoir observé le retour des formes levures au Bacille de Koch; dans une culture réalisée, suivant le procédé de Burry, à partir d'un seul de ces éléments et ne contenant jusqu'à que des formes levures, ce savant a vu apparaître subitement au bout de sept jours des amas de Ba-

cilles de Koch; d'après l'auteur, ces bâtonnets devaient avoir pris leur origine dans les éléments ensemencés, d'autant mieux qu'ils constituaient des groupements présentant le même aspect et la même grandeur que les formes levures.

Le savant suédois admet aussi que des Bacilles tuberculeux non acido-résistants peuvent naître aux dépens des mêmes formes; dans une culture, l'auteur a assisté à la désagrégation de ces éléments; au cours de ce processus des bâtonnets cyanophiles lui ont paru manifestement sortir du corps cellulaire.

Le même auteur semble admettre que des filaments de fort calibre peuvent naître à partir des individus bourgeonnants.

Enfin Reenstierna croit que des éléments granulaires peuvent être issus des formes levures. Sur la préparation, qui lui a montré la naissance de bâtonnets cyanophiles, ce savant a vu sortir des mêmes grosses cellules en décomposition des granules dépourvus d'acido-résistance.

SIGNIFICATION BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES LEVURES

Comme pour l'étude des autres formes, nous commencerons par passer en revue les microorganismes, qui présentent des stades comparables aux formes levures du parasite de la tuberculose.

Les formes levures dans le règne végétal

Les formes levures ne sont réellement connues que dans le groupe des Champignons vrais ; plusieurs auteurs ont comparé aux Levures des individus de grande taille observés chez des Bactéries ; nous devons dire quelques mots de toutes ces formes.

Les formes levures chez les Champignons vrais

Une forme levure est une cellule, qui se reproduit uniquement par bourgeonnement, les bourgeons libérés constituant de nouveaux individus, capables de se reproduire de la même manière.

Le groupe d'Eumycètes, dans lequel les formes levures sont le plus fréquentes, est la famille des Saccharomycétées de l'embranchement des Ascomycètes. Dans cette famille, le Champignon végété à peu près exclusivement sous la forme levure, ce qui a fait donner à tout le groupe le nom de Levu-



FIG. 45. — Formes levures dans les cultures de *Saccharomyces tumefaciens* (d'après Potron, emprunté à Verdun et Mandoul).

res. Il faut toutefois remarquer que Guilliermond (467) réunit à cette famille les Schizosaccharomycétées, qui végètent le plus souvent sous une forme unicellulaire scissipare. *Schizosaccharomyces fil-*

trans, espèce récemment décrite par Lewis (471), doit être spécialement comparée au parasite de la tuberculose, si toutes les formes que lui rapporte son auteur appartiennent bien au même microorganisme ; en effet, Lewis distingue chez *S. filtrans* des formes levures, des formes bacillaires, des formes granulaires et des formes filtrables.

Les formes levures ne s'observent pas uniquement chez les Saccharomycètes. Parmi les Périsporiacées, *Aspergillus oryzae* Cohn peut, comme l'a notamment signalé Sorel (484), donner naissance à des formes levures, lorsqu'il végète dans la profondeur de milieux, contenant 0 gr. 030 à 0 gr. 060 % d'acide fluorhydrique, additionné ou non de 5 % d'alcool.

Parmi les Oomycètes, nous devons rappeler que certaines Mucoracées peuvent, en anaérobiose, diviser leur thalle en articles courts, qui s'arrondissent et constituent des chapelets facilement dissociables en formes levures. U. Gayon et E. Dubourg (466) ont constaté le fait chez *Mucor alternans* Van Tieghem. Cette propriété se retrouve, d'après Van Tieghem (486), chez *Mucor racemosus* Fresenius, *M. plumbeus* Bonorden (= *spinosus* Van Tieghem), *M. circinelloïdes* Van Tieghem et aussi chez certaines *Mortierella*.

Les formes levures chez les Bactéries

De nombreux auteurs ont signalé chez diverses Bactéries des individus discoïdes ou ovalaires, dont

les dimensions sont très supérieures à celles des éléments les plus fréquents de l'espèce. Certains savants ont comparé ces formes à des cellules de Levures.

Parmi les Bactériacées, Maaszen (474) a obtenu des formes levures, en cultivant sur agar, additionné de 2 à 3 % de chlorure de lithium *Bacterium faecale alcaligenes* (Petruschki), espèce fréquente dans l'intestin de l'homme, dont le pouvoir pathogène n'est pas nettement établi. Dans les mêmes conditions de culture, le savant allemand a signalé des formes analogues chez plusieurs Bactéries, parasites des vertébrés et notamment chez *B. enteritidis* (Gaertner), surtout pathogène pour l'espèce bovine, chez *B. cuniculicida mobilis* (Kruse) et chez *B. pseudotuberculosis* (Pfeiffer), agents respectifs du choléra des poules et de la pseudo-tuberculose des rongeurs, chez *B. suispestifer* (Kruse), race de la peste porcine nordique de Selander. Il convient de noter que chez cette dernière espèce les formes levures apparaissent dans les mêmes cultures que des filaments ramifiés.

Paillot a décrit chez quelques Bactériacées parasites des insectes des éléments ovoïdes de grande taille, qu'il dénomme formes levures. Chez plusieurs espèces (477, 478), ces individus se sont développés dans les mêmes conditions biologiques que des filaments ramifiés et ont paru les précéder. Ainsi chez *Bacterium melolonthae liquefaciens* γ (Paillot), l'auteur a obtenu des formes levures, en faisant vi-

vre cette Bactérie dans le sang de chenilles de *Lymantria dispar* L. Paillot a également observé des éléments semblables chez *B. lymantricola adiposum* (Paillot), parasite de la larve précédente ; ils se sont montrés très fréquents dans le liquide de la cavité générale de l'hôte habituel, inoculé avec des cultures adaptées depuis un an aux milieux artificiels ; les mêmes éléments ont pu être observés dans des conditions identiques, en s'adressant au ver gris, chenille d'*Agrotis segetum* Schiff. Enfin, l'auteur a signalé des formes levures chez *B. pieris liquefaciens* α (Paillot), parasite de la Piéride du chou ; elles sont apparues dans le sang de chenilles de *Lymantria dispar*, auxquelles ce savant avait injecté des cultures anciennes de cette Bactérie.

Un cas particulièrement intéressant est représenté par les microorganismes symbiotes des Aphides. On connaît depuis longtemps chez ces insectes des corps arrondis, qui remplissent parfois entièrement certaines cellules. Chez le puceron lanigère *Schizoneura lanigera* Hausmann, on peut observer la présence simultanée de ces corpuscules et de bâtonnets. D'après Paillot (479), Peklo a montré, dès 1916, que les deux formes représentent des stades évolutifs d'une Bactérie. Récemment le savant français (479, 480) a pu constater des passages très nets entre des bacilles et des formes levures à l'intérieur des cellules de plusieurs espèces de pucerons : *Schizoneura lanigera*, *Aphis mali* Fabricius, et un *Aphis* non déterminé, parasite du fraisier.

En ce qui concerne les espèces du genre *Bacterium* parasites des végétaux supérieurs, rappelons que Erwin Smith (483) a figuré des formes levures

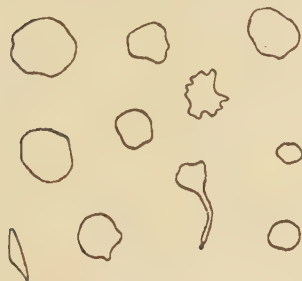


FIG. 46. — Formes levures de *Bacterium pieris liquefaciens* α dans le sang de chenilles de *Lymantria dispar*; grossissement 1500 (d'après Paillot).

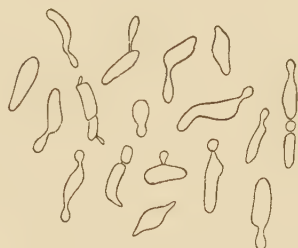


FIG. 47. — Formes levures de *Bacterium tracheiphilum*; culture sur bouillon de pomme de terre très visqueux; grossissement 1000 (d'après Erwin Smith).

très remarquables chez l'espèce qu'il a décrite sous le nom de *B. tracheiphilum* et qui est parasite de diverses Cucurbitacées. Ces éléments ont été observés dans des cultures sur bouillon de pomme de terre très visqueux; certains ont atteint des dimensions supérieures à 8μ sur 2μ .

Parmi les Bacilles encapsulés, des formes levures ont été signalées par Maaszen (474) chez *Bacterium capsulatum* (Pfeiffer), espèce très pathogène pour la souris, dans des colonies développées sur agar contenant 2 à 3 % de chlorure de lithium; dans des cultures sur gélose additionnées de 2 à 3 % du même sel ou de 8 % de bichlorure de magnésium, l'auteur a vu apparaître des formes semblables chez *B.*

lactis aerogenes (Escherich), hôte normal de l'intestin de l'homme¹.

Dans le genre *Pasteurella*, le parasite de la peste de l'homme *P. pestis* Yersin et Kitasato présente souvent des formes levures. Hankin et Leumann (468) ont observé des individus ovoïdes en même temps que des formes géantes dans leurs cultures



FIG. 48. — Formes levures de *Pasteurella pestis* (d'après Dop-ter et Sacquépée).

sur gélose contenant de 3 à 4 % de sel marin ; Maaszen (474) a signalé chez la même espèce des éléments semblables dans des colonies développées sur agar additionné de 0,2 à 0,6 % ou de 2 à 3 % de chlorure de lithium.

1. Si nous croyons Dopter et Sacquépée (87), Grimbert et Legros ainsi que Denys et Martin admettent que cette espèce est identique au Pneumobacille de Friedlander.

Des formes levures ont été aussi signalées chez certaines Spirillacées et notamment chez le parasite du choléra *Vibrio cholerae* (Koch). Maaszen (474) en a constaté dans des cultures de ce microorganisme sur agar additionné de 2 à 3 % de chlorure de li-

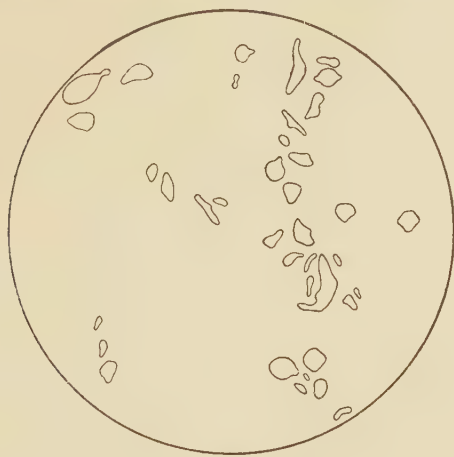


FIG. 49. — Formes levures dans une culture de 24 heures de *Vibrio cholerae* sur agar additionné de 3 % de chlorure de lithium (d'après Maaszen).

thium. Dans un important travail, Stamm (485) a montré qu'en maintenant des Vibrions cholériques, pendant très longtemps dans l'eau on peut voir apparaître brusquement des formes très particulières. Nous avons déjà mentionné des filaments allongés et ramifiés; l'auteur a encore plus souvent observé des individus ovalaires ou discoïdes que nous rapportons aux formes levures. Ces éléments se sont montrés constants et se sont maintenus semblables à eux-mêmes pendant très longtemps, même lorsqu'ils n'ont plus été soumis aux facteurs qui ont

présidé à leur naissance. Maaszen (474) a aussi signalé des formes levures chez *Vibrio berolinensis* Neisser; ces éléments se sont développés dans des tubes de gélose additionnée de 4,2 % de bichlorure de caesium.

Dans la famille des Bacillacées, il convient de citer *Urobacillus Maddoxi* Miquel, espèce urophage découverte par l'auteur (476), qui présente dans les vieilles cultures des formes curieuses offrant l'aspect de Levures irrégulières.

Des formes levures ont aussi été signalées chez des espèces de la famille des Coccacées. Chez le puceron vert du rosier *Macrosiphium rosae* Linné, Paillot (479) a constaté que les microorganismes symbiotiques sont des cocci semblables à ceux du Staphylocoque; l'auteur a pu observer tous les passages entre ces microcoques et des formes levures volumineuses. Bien que la taille des cellules d'*Azotobacter chroococcum* Beijerinck soit relativement considérable, Löhnis et Smith (473) signalent chez cette espèce des éléments discoïdes très grands par rapport aux individus les plus fréquents; nous croyons devoir les comparer aux formes levures des espèces précédentes.

Récemment Karwacki et E. Bogacka-Gutentag (469), soumettant à l'action de l'antiformine à 15 % pendant deux heures à 37° des infusions de produits récoltés dans la Nature, ont isolé des formes levures, qu'il leur a été impossible de séparer de

bacilles partiellement acido-résistants, en sorte qu'ils sont tentés de considérer les bâtonnets comme des stades d'évolution de la Levure. Nous devons tout particulièrement rapprocher cette observation de la conception de Reenstierna, qui voit dans des formes levures un stade évolutif du Bacille de Koch.

Les formes levures chez les Actinomycées

A notre connaissance, des formes levures n'ont pas été signalées chez les Actinomycées. Cependant chez *Actinomyces bovis* Harz, MM. les professeurs Bérard et Nicolas ont observé, dans des cultures âgées de sept mois, en même temps que des filaments à extrémités renflées, des corps ovoïdes libres, qui nous paraissent tout à fait comparables aux formes levures des Bactéries. D'après Poncet et Bérard (481), à qui nous empruntons ces renseignements, les auteurs considèrent comme des renflements en voie de désintégration ces formes, dont quelques individus sont représentés en l sur la figure 31, page 271. Si nous croyons Haag (116 *bis*), les espèces désignées par Vierling (491) sous le nom de Mycobactéries sont en réalité des Actinomycées. Dans des cultures âgées ou dans des colonies, dont la croissance est gênée, ce dernier a vu apparaître, en différents points des filaments végétatifs, des formations en massue ou en sphère ; ces éléments peuvent être libérés à la faveur de la désagrégation des filaments. Nous leur attribuons la même valeur qu'aux renflements libres d'*Actinomyces bovis*.

Signification biologique des formes levures

Les formes levures, rapportées à *Mycobacterium tuberculosis*, appartiennent-elles au cycle vital de ce parasite ? Telle est la première question que nous nous devons poser.

Cette question présente une importance particulière en ce qui concerne les éléments étudiés ici : les Levures sont, en effet, des microorganismes très abondants dans l'air et qui peuvent facilement contaminer les tubes de cultures.

Si nous considérons les formes observées par Reenstierna (482) dans des cultures de produits tuberculeux, nous constatons qu'elles rappellent tellement les cellules de certaines Saccharomycètes qu'il est permis de douter de leur nature tuberculeuse ; cette présomption est encore appuyée par la présence dans les mêmes colonies de filaments mycéliens cloisonnés dont le calibre correspond à celui des cellules de Levures, et aussi par l'impossibilité où s'est trouvé l'auteur de tuberculiser l'animal, en inoculant les cultures en question.

Quant aux formes que le savant suédois a obtenues dans des matras, soumis à des mouvements d'agitation, leur interprétation est plus difficile. Il semble toutefois très douteux que les gros diplocoques appartiennent au cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les formes ovoïdes et bourgeonnantes, signalées par Metchnikoff (475) et Vaudremer (487, 488, 489,

490) dans des cultures contenant également des individus ramifiés et renflés, représentent peut-être des stades du parasite de la tuberculose ; il est possible, comme le supposent ces auteurs, qu'elles représentent des renflements détachés de certains filaments.

Admettons donc qu'il puisse exister des formes levures dans le cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis*, quelle signification biologique devons-nous leur attribuer ?

Comme il existe parmi les Saccharomycétées des espèces à ascospores allongées et des espèces à ascospores acido-résistantes, on pourrait être tenté de considérer les formes levures comme des stades végétatifs d'un parasite, dont les Bacilles de Koch représenteraient des éléments reproducteurs. Nous avons montré plus haut que la forme bacillaire acido-résistante est certainement une forme végétative de *Mycobacterium tuberculosis*. On ne peut donc pas se rallier à cette conception.

Il nous paraît intéressant de rappeler ici que Löh-
nis (472) admet que les grosses formes discoïdes des Bactéries représentent des organes reproducteurs, des *gonidianges*, d'où naîtraient un grand nombre de corpuscules reproducteurs le plus souvent sphériques (*gonidies*). Cette hypothèse ne paraît pas avoir été confirmée ; chez *Mycobacterium tuberculosis*, Reenstierna (482) prétend bien avoir vu sortir des granules d'une forme levure en train de se désagréger, mais il est tellement peu probable que les

éléments de la préparation de l'auteur suédois représentent des stades du parasite de la tuberculose, que nous ne pouvons tenir compte de ses résultats. Nous croyons donc devoir rejeter cette conception.

Maaszen (474) considère comme des monstruosités les formes levures des Bactéries. Nous ferons remarquer toutefois que l'auteur applique cette appréciation à la fois à ces éléments et aux formes géantes.

Comme les formes levures du parasite de la tuberculose et de plusieurs Bactéries peuvent apparaître dans des conditions de milieu voisines de celles qui président à la naissance de filaments ramifiés et que dans certaines colonies les deux stades coexistent, nous pouvons admettre aux formes levures une signification biologique analogue à celle des formes géantes. Nous avons vu combien il était difficile de se prononcer sur le rôle de ces éléments dans le cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis*. Nous n'avons pas de données plus précises en ce qui concerne les formes levures. L'épithète de formes d'involution que leur ont attribué Maaszen (474) et Vierling (491) leur convient à cause de son sens vague. Il est possible que des formes levures représentent des fragments détachés d'individus ramifiés et renflés, mais on peut se demander aussi si certaines ne résultent pas de la transformation directe d'éléments bacillaires et ne doivent pas être regardés comme des formes géantes avortées.

En somme, la présence de formes levures chez

Mycobacterium tuberculosis est douteuse. Si ces stades existent réellement, leur signification biologique paraît analogue à celle des individus ramifiés et renflés; en raison des obscurités, qui entourent cette question, le rôle des formes levures dans le cycle vital du parasite reste énigmatique.

Valeur systématique des formes levures

Nous aurons peu de choses à dire à propos de la valeur systématique des formes levures.

Reenstierna (482) a cru avoir vérifié que le Baccille de Koch est un stade d'un « Champignon originel », dont le thalle serait constitué par les formes levures qu'il a décrites. Malheureusement il est si peu probable que ces éléments se rapportent à *Mycobacterium tuberculosis*, qu'il nous est impossible de tenir compte de l'opinion du savant suédois.

Les formes levures observées par Metchnikoff (475) et Vaudremer (487, 488, 489, 490), qui appartiennent vraisemblablement au cycle vital du parasite de la tuberculose, sont probablement comparables aux individus discoïdes observés chez diverses Bactéries et aux renflements libres signalés chez les Actinomycées. Bien que Maaszen (474) admette que ces formes n'ont aucune valeur systématique, nous croyons que leur présence apporte un argument de plus pour rapprocher *Mycobacterium tuberculosis* des Bactéries, surtout des Actinomycées.

L'existence de ces formes doit-elle être considé-

rée comme l'indice d'affinités particulières entre le parasite de la tuberculose et les Champignons vrais ? Nous verrons plus loin que personne n'a réellement prouvé que les formes levures de ce microorganisme sont capables de bourgeonner ; il semble donc que, comme les éléments discoïdes des Bactéries, elles n'ont en commun avec les cellules des levures que leur taille relativement considérable. Cette particularité nous paraît insuffisante, pour formuler une opinion valable au sujet des relations entre *Mycobacterium tuberculosis* et les Eumycètes.

CHAPITRE VI

LES FORMES MOISSURES

Nous réunissons sous le nom de *formes moisissures* des individus filamenteux de calibre important, que certains auteurs ont regardé comme des stades du parasite de la tuberculose.

Bien que Droba (493) compare ses filaments ramifiés aux formes géantes décrites par Metchnikoff (24) et par d'autres auteurs, que nous avons cités au chapitre III, nous sommes portés à croire qu'il s'agit de formes différentes. En effet, sur les milieux artificiels, le parasite de la tuberculose de Droba apparaît sous l'aspect d'un mycélium non cloisonné, présentant des stolons longs et épais, d'où partent des rhizoïdes courts et minces ; ce microorganisme porte, dans certaines phases de son développement des organes reproducteurs, qui, comme nous le verrons plus loin, rappellent beaucoup ceux des Mucoracées. Il est permis de supposer que l'auteur avait affaire à une Moisissure de contamination du groupe des Oomycètes.

Dostal (492) a rapporté à *Mycobacterium tuberculosis* une forme rappelant beaucoup *Aspergillus glaucus* Link, qu'il a obtenue à la suite de manipulations compliquées; des cultures de Bacilles de Koch ont été triturées aussi finement que possible par agitation dans des flacons d'Erlenmeyer, contenant des billes de verre, jusqu'à obtention d'une émulsion uniformément trouble; ce produit, cultivé dans des tubes d'agar ou d'agar glycérimé, maintenu à 37°, a donné naissance à des colonies, constituées par des formes granulaires, dont nous aurons à nous occuper plus loin; en faisant baisser progressivement jusqu'à 18° la température de l'étuve contenant ces cultures, l'auteur a observé en certains points des saillies très limitées, ressemblant à des colonies de Moisissures; des préparations faites à ce moment ont montré des filaments mycéliens, portant de nombreux périthèces jaunes. Cet aspect, qui rappelle beaucoup celui d'*Aspergillus glaucus*, s'est perpétué au cours des repiquages en série sur agar et notamment dans des cultures réalisées par Meyer à partir d'une seule cellule. Cependant, il n'en a pas été ainsi, lorsque l'auteur a cultivé ces colonies sur bouillon glycérimé contenant des traces d'acide orthophosphorique et les a repiquées, après agitation, sur agar glycérimé; Dostal a ainsi obtenu, au bout de vingt-quatre ou vingt-six heures, des colonies d'aspect aspergillaire et de petits amas orangés ou blanc jaunâtre, constitués par des formes granulaires. Bien que l'auteur se défende de toute possibilité de contamination, ses résultats n'ont pas

été confirmés ; en raison de la complexité des manipulations et de la fréquence dans l'atmosphère des laboratoires des corps reproducteurs de plusieurs Moisissures, il est probable que des conidies d'*Aspergillus* ont pu, à un moment donné, pénétrer dans ses flacons.

Reenstierna (494), dans certaines cultures de produits tuberculeux, a observé des formes levures et des individus filamenteux. Sur la figure 43 (p. 323), reproduite d'après l'auteur, nous pouvons reconnaître que ces filaments sont cloisonnés. Ils rappellent beaucoup les formes mycéliennes de certaines Saccharomycétées et paraissent représenter un stade biologique des Levures observées dans les mêmes cultures. Nous avons vu que ces formes, que le savant suédois rapporte au parasite de la tuberculose, n'appartiennent probablement pas au cycle vital de ce microorganisme ; il en est donc de même des individus filamenteux. Comme la forme en *Aspergillus* de Dostal, ces filaments doivent être regardés comme des impuretés.

On ne peut donc invoquer les formes moisissures pour classer *Mycobacterium tuberculosis* parmi les Oomycètes, ni dans les familles des Saccharomycétées ou des Périssporiacées de l'embranchement des Ascomycètes.

CHAPITRE VII

LES FORMES SYMPLASMES

Tout récemment M. C. Kahn et J.-C. Torrey (509, 510), étudiant le développement du parasite de la tuberculose dans des cultures réalisées à partir d'un seul élément bacillaire, ont signalé qu'à un moment donné, on voit apparaître des amas résultant de l'agglutination d'éléments très fins ; ces formations végètent un certain temps sans changer d'aspect, puis elles donnent naissance à des formes bacillaires ; elles ont donc les fonctions que Löhnis (515) attribue à son symplasma¹ bactérien. Une signification analogue a été admise par plusieurs auteurs à diverses formations rapportées à *Mycobacterium tuberculosis* et notamment au réticulum cyanophile, étudié par Bezançon et Philibert (500) dès 1914. Nous réunirons toutes ces formations sous le nom de *formes symplasmes*.

1. On évitera de confondre ce terme avec celui de *symplaste*, sous lequel certains anatomo-pathologistes et, en particulier Liénaux et Hanoir (513), désignent les formations habituellement connues sous le nom de cellules géantes.

CONDITIONS D'OBSERVATION

Les formes symplasmes en vie parasitaire

Bezançon et Philibert (501) disent avoir rencontré une seule fois en vie parasitaire leur forme réticulaire cyanophile; il s'agissait d'un cas de tuberculose pulmonaire et elle s'y trouvait accompagnée de bâtonnets acido-résistants granuleux.

Les formes symplasmes dans les cultures

Au cours de leurs recherches, M. C. Kahn et J.-C. Torrey (509, 510) ont réalisé des cultures à partir d'un seul Bacille de Koch sur gélose au liquide de Long (solution synthétique à l'asparagine analogue à celle de Sauton). En ensemençant des individus provenant de trois souches humaines, les auteurs ont toujours vu se constituer des symplasmes, qui se sont maintenus suivant les cas de un jour à quatre jours.

Dans ses cultures de Bacilles de Koch à pouvoir végétatif réduit, Karwacki (511), nous l'avons vu, a remarqué de nombreuses formes géantes; il lui est aussi arrivé d'observer une masse cyanophile, à laquelle il paraît attribuer un rôle régénérateur.

Quelques auteurs croient que la forme réticulaire de Bezançon et Philibert existe dans toutes les colonies de *Mycobacterium tuberculosis* développées

sur les milieux artificiels et qu'elle se rencontre aussi bien dans les cultures de tuberculose humaine que dans celles réalisées avec des souches bovines et aviaires.

Le moyen le plus simple de l'observer consiste à examiner à plat des voiles très minces. Bezançon, Philibert et Hauduroy (501, 502) recommandent de harponner un des mycodermes très légers, qui apparaissent à la surface du bouillon glycérimé, lorsque le premier voile développé est tombé au fond du ballon; on observe ainsi une formation d'apparence réticulée. Notons, au passage, que le même aspect a été constaté dans des conditions analogues par Schumowski dès 1898 (517). Nous mêmes avons pu étudier de la même manière des amas cyanophiles à structure réticulée, dont un se trouve représenté sur la figure 50 (page 350).

Legroux et Magrou (512) disent qu'on peut retrouver des fragments de substance cyanophile sur des frottis obtenus par simple étalement sur lame d'une émulsion de colonie plissée de Bacilles tuberculeux, en ayant soin de fixer à l'alcool, puis de laver au toluène.

Bezançon et Philibert (500, 501) ont surtout observé leur substance réticulée dans des coupes de voiles, développés sur bouillon glycérimé. Nous avons vu, en étudiant la structure des colonies de Bacilles de Koch que, pour ces auteurs, le réticulum en question forme des travées réparties à peu près partout à l'intérieur de la colonie.

Dans des coupes de cultures développées sur

pomme de terre glycinée, notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le docteur Malartre (495, 496) ont souvent distingué une zone cyanophile d'aspect flou, particulièrement visible dans la région profonde de la colonie, contre la surface du milieu ; cette substance leur a paru correspondre au réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert. Vaudremer (518) semble avoir fait des constatations analogues.

Certains auteurs ont mentionné la présence de formes réticulaires cyanophiles dans des conditions de cultures spéciales. C'est ainsi que Vaudremer (518), ensemençant sur milieux riches, des formes géantes obtenues par culture de pus d'abcès froids, a observé, au bout de quatre jours, des amas de fins granules entourés de tractus cyanophiles de Bezançon et Philibert. En collaboration avec Puthomme et Paulin, le même auteur (519), repiquant sur gélose des voiles issus de souches récemment acclimatées, qui avaient macéré un certain temps dans le liquide aspergillaire, a constaté que les formes bacillaires se transforment, au bout de quelque temps, en feutrage cyanophile de Bezançon et Philibert. Enfin, Hauduroy et Vaudremer (508) ont observé dans certaines cultures de formes filtrables un « lacis délicat de filaments anastomosés » comparables aux tractus cyanophiles précédents.

MORPHOLOGIE DES FORMES SYMPLASMES

Quelques auteurs n'attribuent pas un contour bien défini aux formations, auxquelles ils admettent des fonctions de symplasma. Ainsi M. C. Kahn et J.-C. Torrey (509, 510) se contentent de les décrire comme constituant des amas.

Vaudremer (518) pense que, suivant les conditions, l'aspect morphologique des formes symplasmes peut varier. En ce qui concerne les colonies sur milieux solides (pomme de terre glycinée), cet auteur admet qu'elles constituent autour des Bacilles de Koch des amas amorphes, visibles seulement dans les cultures d'un certain âge ; il décrit par contre aux formations cyanophiles des colonies, développées sur milieux liquides, un contour très précis dont nous devons dire quelques mots.

Dans les voiles jeunes, très minces, Schumovski (517) a reconnu, au cours d'études en goutte pendante sans colorations, l'existence d'un réseau compact entièrement immobile. Bezançon, Philibert et Hauduroy (501, 502), qui ont examiné des préparations colorées par le procédé de Ziehl-Neelsen, ont décrit l'aspect suivant : au centre, un fragment de l'ancien voile se trouve représenté par une plage bleue de substance cyanophile, sur laquelle apparaîtrait le plus souvent un amas de Bacilles de Koch ; à une certaine distance, on remarque une bande circulaire, également dépourvue d'acido-résistance, réunie à l'amas central par de la substance cyano-

phile, disposée en colonnes plus ou moins épaisses ; l'ensemble a donc grossièrement l'aspect d'une roue. Entre ces éléments, on observe une formation réticulée à petites mailles, que les auteurs n'hésitent pas à comparer à un mycélium. Vaudremer (518)

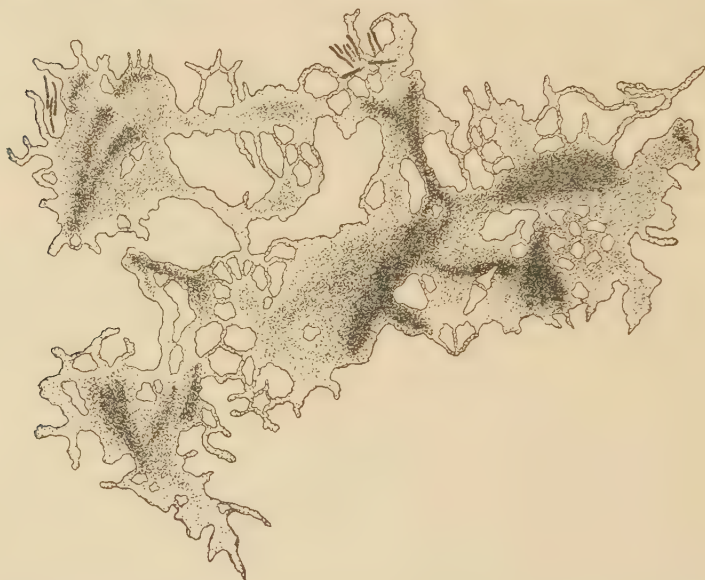


FIG. 50. — Réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert observé au niveau d'un voile mince développé à la surface du liquide de condensation d'une culture sur pomme de terre glycinée de la souche H 1036 (Figure originale).

donne une description à peu près semblable, mais il ne signale pas de cercle périphérique et il compare l'aspect de la forme de Bezançon et Philibert à celui d'une fleur de Rosacée. Nous mêmes avons observé dans les mêmes conditions une formation cyanophile réticulée, mais nous ne lui avons jamais constaté un aspect aussi régulier, que ne le veulent

les savants parisiens (Fig. 50). Dans les mailles de ce réseau, nous avons souvent remarqué des Bacilles de Koch.

Bezançon et Philibert (500, 501) pensent avoir observé un stade plus avancé de leur forme réticulaire dans des coupes histologiques de voiles âgés de seize à vingt-cinq jours. Ils en ont donné la description suivante: la colonie est limitée par deux bandes cyanophiles parallèles à la surface du milieu; l'une d'entre elles au contact de l'air libre se retrouve seule dans les prolongements qui grimpent sur les parois du verre; elle paraît correspondre à la formation décrite dans les voiles jeunes; l'autre bande limite la colonie du côté du bouillon de culture. Entre ces deux bandes s'intercale de la substance cyanophile disposée en colonnes ou en travées, limitant des aréoles plus ou moins circulaires, où s'amassent les Bacilles de Koch, qui sont plus nombreux du côté du milieu extérieur.

En ce qui concerne les affinités tinctoriales des formes symplasmes, la plupart des auteurs ont surtout insisté sur leur non acido-résistance. Elles sont en général bien colorées par le bleu de méthylène, d'où le nom de substance cyanophile, que Bezançon et Philibert (500) ont attribué à leur forme réticulaire. Hauduroy et Vaudremer (508) ont pu teindre cette dernière formation par la fuchsine à froid, nous-même par le violet de méthyle. D'après les observations de Bezançon, Philibert et Hauduroy (502), il semble que le réticulum cyano-

phile ne prend pas le Gram. Il est apparu en bleu sur des préparations que Legroux et Magrou (512) ont traitées par leur procédé, qui consiste à faire agir pendant dix à quinze minutes le colorant suivant :

Eosinate de bleu de méthylène. . .	7 gr.5
Eosinate de bleu de toluidine . .	18 gr.5
Bleu de toluidine.	0 gr.5
Alcool méthylique à 99°5	490 cm ³ ,

puis à laver à l'eau ordinaire et enfin à différencier avec une solution de tanin orange RAL au 1/4.

En se basant sur l'examen de pièces fixées, certains auteurs ont décrit à la substance cyanophile une structure particulière. Notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. Malartré (495, 496) pensent qu'elle apparaît plus ou moins granuleuse, vaguement feuilletée. D'après Bezançon et Philibert (500, 501), cette substance n'a jamais une apparence homogène ; dans les colonies jeunes, les auteurs lui décrivent une structure fibrillaire et ils se demandent s'il s'agit d'une membrane finement striée longitudinalement ou d'une formation constituée par de minces filaments juxtaposés ; dans les cultures âgées, le réticulum cyanophile apparaîtrait ponctué. D'après Vaudremer (518), les bandes anastomosées du symplasme portent « sur leur trajet des grains isolés acido-résistants ou non » ; cet auteur se base sur cette particularité pour admettre des fonctions régénératrices à la formation réticulaire de Bezançon et Philibert.

EVOLUTION DES FORMES SYMPLASMES

Les auteurs donnent peu de précisions sur le mode de formation des formes symplasmes aux dépens des autres stades du parasite de la tuberculose. Il semble résulter des recherches de Vaudremer, Puthomme et Paulin (519) que le réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert peut se constituer à partir de formes bacillaires non acido-résistantes, dérivant elles-mêmes de Bacilles de Koch ; mais ces savants ne donnent aucune indication sur les modalités de ce processus. Karwacki (511) ainsi que M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (509, 510) pensent que leurs amas régénérateurs naissent aux dépens d'éléments granulaires issus de Bacilles de Koch ; d'après ces derniers auteurs, les formes symplasmes résultent de l'agglutination de granules non acido-résistants.

Bezançon et Philibert (500, 501) paraissent admettre que leur réticulum cyanophile se montre tout d'abord sous la forme en roue, qui s'observe dans les voiles très jeunes ; à mesure que la colonie s'épaissit, la formation réticulaire donne naissance à de nouvelles travées ; au cours du vieillissement sa structure fibrillaire fait place à un aspect ponctué ; enfin lorsque son rôle est rempli, le réticulum se fragmente et finit par disparaître (Vaudremer, 518).

D'après divers auteurs, les formes symplasmes sont capables de régénérer la plupart des stades du parasite de la tuberculose.

Bezançon et Philibert (501) admettent que leur réticulum cyanophile peut, à un moment déterminé, engendrer en certains points des Bacilles de Koch.

Vaudremer (518) et récemment M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (509, 510) ne croient pas que cette transformation soit directe. Les savants américains admettent que leurs amas cyanophiles donnent naissance à la périphérie à de courts bâtonnets, qui acquièrent par la suite l'acido-résistance. L'auteur parisien pense que les Bacilles de Koch naissent par l'intermédiaire de formes granulaires; ces dernières résulteraient de la libération des granules, que portent les filaments du réticulum de Bezançon et Philibert; des fragments de cette formation pourraient, d'après Vaudremer se retrouver chez tous les stades qui en dérivent sous la forme d'un filament réfringent non acido-résistant.

Nous avons dit que Karwacki (511) ne croit pas que les Bacilles de Koch se transforment directement en formes géantes; cet auteur admet la formation préalable de symplasmes, d'où naîtraient à la périphérie des filaments ramifiés.

Enfin les formes symplasmes ont été signalées comme susceptibles d'engendrer des éléments filtrables: Hauduroy (506) avait admis autrefois que ces stades dérivent de la substance réticulaire cyanophile et récemment M.-C. Kahn et J.-C. Torrey déclarent que leurs amas non acido-résistants peu-

vent se résoudre en éléments extrêmement fins, dont quelques-uns sont à la limite de la visibilité.

SIGNIFICATION BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES SYMPLASMES

Formations comparables aux formes symplasm du parasite de la tuberculose

Il existe un certain nombre de formations auxquelles il est intéressant de comparer les formes symplasmes de *Mycobacterium tuberculosis*.

Notons tout d'abord que Bezançon et Philibert (500, 501) ont constaté que les coupes de colonies sur milieux liquides du microorganisme acido-résistant connu sous le nom de « Bacille de la Fléole » et de deux espèces du genre *Actinomyces*, *A. bovis* Harz et *A. asteroïdes* Eppinger, révèlent une structure tout à fait comparable à celle des voiles que constitue le parasite de la tuberculose, avec présence d'une formation réticulaire cyanophile.

Legroux et Magrou (512) ont étudié par la même méthode la structure des colonies du parasite du choléra *Vibrio cholerae* Koch, du Bacille de la psittacose, des Bacilles paratyphiques A et B et de *Bacterium faecale alcaligenes* (Petruschky); en colorant

leurs préparations par la méthode, que nous avons exposée plus haut (page 352), les auteurs ont observé des images, rappelant celles de coupes d'organes glandulaires; les bacilles ou les vibrions alignés parallèlement les uns aux autres y constituent des bandes étroites limitant les cavités des lumières et le reste est formé surtout par une substance interstitielle, à affinités tinctoriales identiques à celles du réticulum de Bezançon et Philibert.

En cultivant des formes filtrables de Streptococcus, Ramsine (516), puis Hauduroy et Lesbre (507) ont vu apparaître des précipités blanchâtres floconneux; ces amas seraient constitués par une substance muqueuse non gramophile, formant des tractus, qui entourent des groupes de cocci Gram-résistants; nous croyons intéressant de comparer ces formations aux filaments anastomosés, signalés par Hauduroy et Vaudremer (508) au cours de leurs essais de culture des éléments filtrables du parasite de la tuberculose.

Plusieurs auteurs ont admis un stade symplasme au cours de l'évolution de diverses Bactéries. En 1899 Willibald Winkler (520), à la suite de recherches sur *Bacterium coli* (Escherich) et sur une espèce qu'il désigne sous le nom de *Bacillus mesentericus aureus*, a prétendu que toutes les Bactéries présentent, au début de leur développement, un plasmode analogue à celui des Myxomycètes. Löh-
nis (515) semble regarder son *symplasme bactérien* comme une formation de même valeur. L'auteur a

eu surtout en vue *Azotobacter chroococcum* Beijerinck. Chez cette espèce, et aussi chez toutes les Bactéries, ce savant pense qu'à un certain moment les cellules végétatives se fusionnent, en même temps que leurs membranes sont lysées en donnant naissance à un symplasma, formation amorphe parfois entourée par une membrane. Quand les conditions sont favorables, il apparaît à l'intérieur du symplasma des corps régénérateurs, qui évoluent vers les stades les plus élevés de l'espèce. En ce qui concerne *Mycobacterium tuberculosis*, nous pouvons remarquer que le processus, décrit par M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (509, 510) lors de la constitution des amas cyanophiles, correspond tout à fait à la fusion des cellules d'*Azotobacter* et que l'apparition de granules reproducteurs au niveau du réticulum cyanophile, suivant le mode décrit par Vaudremer (518), rappelle beaucoup la conception des corps régénérateurs de Löhnis. Nous ajouterons toutefois que notre maître M. le professeur Beauverie (497, 498), qui n'a jamais pu observer sur le vivant le symplasma d'*Azotobacter*, pense que ce que Löhnis a considéré comme tel représente un artefact, résultant de la dissociation de cellules sous l'action mécanique du frottis.

En décrivant leur réticulum cyanophile, Bezançon et Philibert (500) se sont demandés si cette formation ne devait pas être invoquée pour rapprocher des Myxobactéries le parasite de la tuberculose et les espèces affines. Il est difficile de savoir si

les auteurs ont comparé leur substance réticulaire à la masse gélatineuse, qui, chez ces végétaux, englobe les formes bacillaires végétatives et simule un plasmode de Myxomycètes, ou bien aux matériaux que sécrètent les mêmes éléments pour constituer une enveloppe aux kystes reproducteurs.

D'autre part, Bezançon, Philibert et Hauduroy (502), puis Vaudremer (518) ont comparé à un mycélium les mailles du réticulum cyanophile. Nous n'avons pas connaissance de Champignons, dont l'appareil végétatif soit comparable à cette formation. Toutefois Eriksson (504) a décrit chez quelques espèces parasites un stade, dont la structure et l'évolution rappellent ce que nous avons rapporté à propos du symplasme bactérien. Nous voulons parler du *mycoplasme*, que le savant suédois a signalé chez certaines Urédinées, et notamment chez diverses races biologiques de *Puccinia graminis* Persoon, qui provoque la rouille noire chez les céréales, chez *P. malvacearum* Montagne, agent de la rouille des mauves, ainsi que chez certaines Peronosporées telles que *Phytophthora infestans* (Montagne) et *Peronospora spinaciae* (Gréville), parasites respectifs du mildew de la pomme de terre et du mildew des épinards. Eriksson décrit le mycoplasme comme une formation plasmatique amorphe mêlant son protoplasme à celui de certaines cellules de la plante infestée. A un moment déterminé, le parasite sépare son protoplasme de celui de la cellule-hôte et donne naissance à un nouveau mycélium. Notre

maître M. le professeur Beauverie (499) pense que les nucléoles, que le savant suédois invoque comme preuve cytologique du mycoplasme, représentent des produits de dégénérescence de certaines enclaves de la cellule-hôte. L'existence de cette formation est donc très douteuse.

Fessler (505) a réussi à créer artificiellement une formation non acido-résistante, rappelant le réticulum de Bezançon et Philibert. L'auteur, cherchant à vérifier l'existence de formes filtrables chez le parasite de la tuberculose, a ensemencé des filtrats de cultures dans de l'eau peptonée à 2 %. Dans des tubes témoins, non ensemencés, ce savant a vu apparaître, au bout de plusieurs semaines, un dépôt constitué par des filaments réticulés granulifères tout à fait semblables à ceux qui se sont formés dans des matras, renfermant du filtrat.

Signification biologique des formes symplasmes

Nous avons peu de données concernant les formes symplasmes de M.-C.Kahn et J.-C.Torrey (509, 510), que ces auteurs ont été seuls à observer. Il nous est difficile de nous prononcer sur leur valeur biologique. On peut toutefois se montrer sceptique au sujet de leur vitalité, en raison de la fréquence sur les préparations fixées, de précipités inorganiques colorables et des doutes, qui entourent la question du pouvoir végétatif des formations analogues,

signalées chez d'autres microorganismes (mycoplasme, symplasme).

Nous allons donc surtout nous occuper de la valeur biologique du réticulum de Bezançon et Philibert.

Ces auteurs (501) et aussi Vaudremer (518) semblent admettre qu'il s'agit d'une forme vivante qui apparaîtrait au début de la constitution des colonies et donnerait naissance aux bacilles, qui vont plus tard prédominer. Nous ferons remarquer que la substance réticulaire n'est pas indispensable au développement des colonies du parasite de la tuberculose; les cultures homogènes en sont un témoignage; Vaudremer (518), il est vrai, pense que dans ce cas le réticulum de Bezançon et Philibert est dissocié, libérant de leur support les formes granulaires; nous croyons plutôt que ces colonies résultent de la multiplication scissipare des bâtonnetsensemencés. De toutes manières les expériences qui ont permis à Fessler (505) de créer artificiellement des filaments cyanophiles sont peu en faveur de la vitalité et du pouvoir reproducteur de la substance réticulaire.

Il semble donc plutôt qu'il s'agisse d'une formation morte.

Dans leur premier travail, Bezançon et Philibert (500) se sont demandés si, dans les vieilles cultures, la substance cyanophile ne représenterait pas des cadavres de bacilles. Cette conception est peu probable.

Legroux et Magrou (512) pensent que la forma-

tion réticulaire représente la charpente de la colonie. Nous nous rallions à cette conception en ce qui concerne la substance cyanophile, qui fait partie intégrante des colonies, c'est-à-dire celle qui constitue les voiles jeunes et les travées des cultures plus âgées. Malgré sa non acido-résistance, nous pensons, avec les auteurs, qu'il s'agit d'une formation sécrétée par les Bacilles de Koch: en effet Lobstein (514) a montré que, lorsqu'on broye des bâtonnets acido-résistants dans un broyeur rotatif à billes, on obtient une masse dépourvue d'acido-résistance; de même Deycke et Much (503), traitant des Bacilles de Koch par la neurine et la choline, ont obtenu une substance amorphe colorée en bleu par le Ziehe-Neelsen, sur laquelle apparaissaient de petites sphérules rouges. Legroux et Magrou (512) admettent que la charpente cyanophile n'est sécrétée que par l'*ectoplasme* du Bacille de Koch, c'est-à-dire par tout le protoplasma à l'exclusion des corpuscules chromophiles. Nous pensons que cette opinion est un peu prématurée.

Nous ne pouvons pas attribuer la même origine aux filaments des cultures de formes filtrables, puisque Fessler (505) en a vu apparaître de semblables dans des tubes stériles. Dans ce cas, la substance cyanophile doit résulter de la coagulation de corps étrangers à la constitution de *Mycobacterium tuberculosis*.

On peut conclure de ce qui précède que le parasite de la tuberculose ne possède pas de symplasme,

capable de donner naissance à des corps régénérateurs ou à des éléments végétatifs.

Valeur systématique des formes symplasmes

L'existence des formes symplasmes paraît avoir été invoquée pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Eumycètes et des Myxobactéries.

On ne peut guère baser sur l'existence du réticulum de Bezançon et Philibert un rapprochement entre *Mycobacterium tuberculosis* et les Champignons vrais ; en effet cette formation ne présente aucun rapport ni comme aspect, ni comme fonctions avec un mycélium ; sa ressemblance avec le mycoplasme est de très peu de poids, en raison des doutes qui entourent la question de la vitalité de la substance cyanophile et du stade amorphe décrit par Eriksson.

En ce qui concerne les Myxobactéries, il nous semble que la formation réticulée de Bezançon et Philibert ne rappelle ni le pseudo-plasmode, dans lequel nagent les éléments végétatifs, ni les kystes reproducteurs dont la forme est le plus souvent arrondie et qui se groupent parfois pour constituer des appareils arborescents. On ne peut donc pas invoquer le réticulum cyanophile, pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Myxobactéries.

Si nous considérons le réticulum cyanophile comme une formation de soutien, nous pouvons trouver dans sa disposition un caractère biologique

d'une certaine valeur systématique. Bien que la question de la structure des colonies des végétaux inférieurs soit encore très mal connue, nous pouvons dire néanmoins que l'aspect réticulé de la charpente en question rapproche *Mycobacterium tuberculosis* des « acido-résistants » et des Actinomycées, et tend à l'éloigner de *Vibrio cholerae* et des espèces de *Bacterium* du groupe typhique.

CHAPITRE VIII

LES FORMES GRANULAIRES

Nous avons vu que le Bacille de Koch apparaît souvent, sur les préparations traitées par les méthodes bactériologiques, sous l'aspect d'un chapelet de points colorés, séparés par des espaces incolores ; en décrivant ces granulations, nous avons signalé que plusieurs auteurs ont admis que certaines d'entre elles peuvent être libérées du corps bacillaire et vivre isolément ; nous allons étudier ici ces granulations libres. Cornil et Babès (533) en ont fait mention dès 1885, mais ce sont les travaux de Much (584) qui ont attiré sur elles l'attention des savants ; aussi sont-elles souvent désignées sous le nom de *granula* de Much. A côté de ces éléments, certains auteurs ont décrit des sphérules, qu'ils croient issues d'autres formes du parasite de la tuberculose ; nous avons cru devoir réunir leur étude à celle des granules précédents, auxquels elles sont d'ailleurs souvent assimilées.

CONDITIONS D'OBSERVATION

Les auteurs, qui ont recherché les formes granulaires, prétendent en avoir souvent observé dans les lésions et les produits pathologiques d'individus atteints de tuberculose spontanée ou expérimentale. Les mêmes éléments ont été aussi signalés dans des cultures, surtout dans certaines conditions particulières. Leur apparition au cours de la bactériolyse, affirmée par certains, nous apparaît comme un fait important au point de vue biologique. Enfin il est des auteurs qui croient à l'existence de formes granulaires vivantes dans certaines tuberculines de Koch.

Les formes granulaires en vie parasitaire

Certains savants tels que Straus (599), Much (584), Babès (523) pensent que les formes granulaires sont fréquentes dans l'organisme de l'hôte. Comme le Bacille de Koch, elles seraient parasites de la cellule lymphatique ; dans leur mémoire récent, Hollande et Mlle G. Crémieux (553) prétendent en avoir observé dans de très rares cellules épithélioïdes et dans de très rares cellules géantes. Toutefois dans les produits pathologiques elles sont généralement extracellulaires.

Les formes granulaires ont été souvent signalées dans des lésions de tuberculose spontanée et dans des produits tuberculeux de sujets spontanément

infectés. Dans certaines conditions expérimentales, les altérations obtenues peuvent parfois contenir les mêmes éléments, qui ont même été mentionnés dans des organes sains de sujets tuberculeux. Plusieurs auteurs insistent sur le fait que, dans beaucoup de cas où il est impossible de trouver des Bacilles de Koch, on arrive à mettre en évidence des formes granulaires.

Les formes granulaires dans les manifestations de la tuberculose spontanée

Vaudremer (608) croit que les formes granulaires sont fréquentes dans les manifestations pulmonaires de la tuberculose; d'après cet auteur, von Behring avait autrefois constaté que certains accidents inflammatoires, précédant la pneumonie caséeuse, sont provoqués par des granulations tuberculeuses et par leurs dérivés.

Dans l'expectoration des tuberculeux pulmonaires, les formes granulaires ont été mentionnées dès 1896 par Straus (599); depuis, des granules acido-résistants ont été signalés dans les crachats par von Niessen (587), Spengler (596, 597), Vaudremer (608), Zuppa (613), Emilio Cioffi (532), Sichan (595). Certains auteurs leur attribuent une signification pronostique: Spengler (597), Zuppa, E. Cioffi les considèrent comme des témoins d'un processus pulmonaire latent; ce dernier ajoute, qu'au cours de la maladie, ils apparaissent à une phase précoce, précédant le moment où les Bacilles de

Koch se montrent et qu'ils restent décelables six à sept mois après ces derniers, en cas de guérison; à la période d'état, leur présence associée aux bâtonnets indiquerait une défense active de l'organisme, leur absence aurait une signification contraire. Bezançon et Philibert (528) ont souvent observé dans les crachats des corpuscules colorables par la méthode de Fontès, qu'il est très difficile de différencier des cocci banaux prenant le Gram.

Dans les lésions tuberculeuses de la rate, des éléments granulaires ont été signalés autrefois, suivant Deycke et Much (535), par von Behring; le fait a été confirmé par Much (585).

Dans beaucoup d'altérations de l'appareil urinaire (rein, vessie), le stade granulaire a été la seule forme révélabes aux dires de plusieurs auteurs, cités par Leschke (575), entre autres Schottmüller, Krüger, Weiss et Doutrelepont.

Cornil et Babès (533) ont mentionné la présence des mêmes éléments associés à des Bacilles de Koch, au cours de la tuberculose méningée.

En ce qui concerne les lésions du système lymphatique, rappelons que les mêmes savants ont signalé des granules acido-résistants dans un cas d'amygdalite tuberculeuse avec ulcération du voile du palais. Nous avons vu que dans les altérations tuberculeuses ganglionnaires, la méthode de Ziehl révèle rarement des Bacilles de Koch. Much (585) le premier y a signalé la fréquence des formes granulaires, surtout au niveau des foyers caséux.

Wirths et Weiss, aux dires de Leschke (575), puis P. Wolff (611) et récemment Kassowitch (560) ont vérifié cette donnée. Le savant brésilien Fontès (543) pense que dans les cas de scrofule, la forme granulaire non acido-résistante est le seul élément virulent de *Mycobacterium tuberculosis*.

De même, dans la tuberculose osseuse et articulaire, les formes granulaires sont considérées comme fréquentes. Dès 1907, Much (584, 585) en a révélé dans deux pus d'abcès froid et dans un pus de tumeur blanche du genou. Récemment Vaudremer (608) a observé des myriades de granules gramophiles dans quatre pus d'abcès froids fermés, où les Bacilles de Koch étaient très rares.

Juljan Zilz (612) a rencontré des formes granulaires du parasite de la tuberculose dans des altérations tuberculeuses des dents, notamment au niveau de kystes alvéolaires en communication avec une racine et son canal.

Enfin d'après Leschke (575), des formes granulaires peuvent se rencontrer dans les lésions tuberculeuses cutanées; elles ont été signalées dans un grand nombre de cas de *lupus vulgaris* sans Bacilles de Koch par Weiss, Doutrelepon, puis par Boas et Christensen. Leschke ajoute que les mêmes éléments ont été aussi mentionnés par Arndt dans le lupus érythémateux.

Les formes granulaires dans les manifestations de la tuberculose expérimentale .

Les formes granulaires ont été assez souvent signalées dans des lésions expérimentales provoquées par l'inoculation de Bacilles de Koch.

Lamberti Benedetto (570), essayant de vérifier les expériences de Babès et Levaditi, a réalisé chez des lapins des inoculations subdurales de Bacilles de Koch, provenant surtout de cultures âgées de trois à huit mois sur pomme de terre glycinée de souches humaines virulentes. Jamais cet expérimentateur n'a pu obtenir de foyers actinophytiques, mais dans les méninges de ses animaux il a rencontré des granules acido-résistants, le plus souvent accompagnés de bâtonnets typiques.

Chez un veau mort quelque temps après avoir reçu un vingtième de milligramme d'une culture de Bacilles tuberculeux, Much (584) a trouvé des poumons, parsemés de granulations grises, histologiquement tuberculeuses, mais dépourvues de Bacilles de Koch. Des préparations colorées par son procédé lui ont permis de mettre en évidence un grand nombre de formes granulaires et de fins bâtonnets souvent intracellulaires au niveau des tubercules sous-pleuraux, dans la lumière des bronches traversant les tubercules et dans les tissus infiltrés du voisinage.

Ces faits ont été peu après entièrement confirmés par Treuholz (603), qui, inoculant des Bacilles hu-

maines à des cobayes, a pu révéler dans la rate de ces animaux les mêmes éléments granulaires.

Une intéressante observation de Vaudremer et Mondet (609, 608) mérite d'être citée ici : au cours d'un essai de tuberculisation de cobayes, vaccinés par le procédé Vaudremer, les auteurs ont inoculé en même temps des témoins ; quatre d'entre eux ont succombé à des lésions tuberculeuses typiques : une lésion épидидymaire caséifiée, des adénites sous-maxillaires, des foyers de caséification pulmonaires entourés d'un bloc pneumonique, un tubercule de la cornée, un tubercule intra-hépatique. Dans une des adénites sous-maxillaires seulement apparurent des Bacilles de Koch ; toutes les autres altérations ne contenaient « que des formes granulaires cyanophiles, quelques formes en massue et des formes bourgeonnantes ».

Les formes granulaires dans les organes sains des tuberculeux

Les formes granulaires, que met en évidence le procédé de Much, ont été signalées dans des organes en apparence sains de sujets tuberculeux. En 1909, P. Wolff (611), examinant des ganglions lymphatiques sans lésions apparentes, a constaté la présence de granules, dont il croit avoir prouvé expérimentalement la nature tuberculeuse. Plus récemment, Lebedeff et Sagine (572) ont signalé des formes granulaires de Much dans la rate en apparence saine de tuberculeux pulmonaires. D'après ces auteurs,

l'existence de ces éléments éclaire la question de la tuberculose latente et Lebedeff et Sagine pensent que c'est sous cette forme que le parasite végète dans le sang circulant de l'hôte.

Les formes granulaires dans les cultures

L'existence de formes granulaires dans les cultures sur milieux artificiels a été souvent mentionnée. L'ensemencement de certains produits tuberculeux a fourni à quelques auteurs des amas constitués par ces éléments. On les a vus aussi apparaître dans des cultures de Bacilles de Koch et dans beaucoup de colonies, où les formes géantes prospéraient. Enfin plusieurs auteurs citent des amas de granules, développés à la suite de l'ensemencement de diverses autres formes de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les formes granulaires dans les cultures de produits pathologiques

La culture des produits provenant d'organismes tuberculeux donne en général des colonies de Bacilles de Koch. Certains auteurs, autrefois, avaient obtenu des colonies formées d'éléments coccoïdes, capables de provoquer des lésions du type de celles de la tuberculose. Ces microorganismes sont aujourd'hui considérés comme différents du parasite de la tuberculose; nous en dirons quelques mots plus loin et nous ne signalerons ici que des cas ré-

cents, publiés par des savants au courant de l'existence des pseudo-tubercules.

Ferran (540) admet que les granulations de Much sont cultivables. Il croit avoir observé leur multiplication, en ensemençant du pus de ganglions lymphatiques de cobayes tuberculisés sur des milieux additionnés de sérum chauffé d'un animal tuberculeux ou préparés avec des antigènes dérivés du Bacille de Koch. Il suppose que les formes granulaires se reproduisent tout d'abord dans les leucocytes et qu'elles finissent par se multiplier dans le bouillon et sur l'agar; dans ce dernier cas, les colonies se développeraient dans les espaces laissés libres par les amas de bâtonnets acido-résistants.

Reenstierna (593) prétend avoir obtenu des cultures ne renfermant que des formes granulaires du parasite de la tuberculose, en ensemençant sur bouillon glycérimé le sang de vingt-un malades atteints de tuberculose pulmonaire.

De même Vaudremer (606, 608), cultivant sur Petroff du pus ganglionnaire d'un cobaye inoculé avec des cultures d'éléments filtrables, a obtenu des colonies de granules acido-résistants.

Les formes granulaires dans les cultures de Bacille de Koch

Quelques auteurs croient à la présence fréquente de formes granulaires à certains stades du développement des colonies de Bacilles de Koch.

C'est ainsi que Vaudremer (608) admet qu'au dé-

but de l'évolution des colonies en voile sur bouillon glyciné, les Bacilles de Koch sont précédés par des formes granulaires, d'abord dépourvues d'acido-résistance et qui acquièrent ensuite cette propriété.

M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (556, 557), dans leurs cultures réalisées à partir d'un seul Bacille de Koch sur gélose au liquide synthétique de Long, ont signalé des stades coccoïdes de tailles diverses, qui viennent s'intercaler entre l'élément bacillaire ensemencé et les amas que nous avons étudiés sous le nom de formes symplasmes.

A la suite de leurs recherches par les méthodes histologiques, Bezançon et Philibert (527, 528) ont admis que dans les voiles développés sur bouillon glyciné les formes granulaires apparaissent parmi les Bacilles de Koch vers le sixième jour et deviennent plus tard prédominantes; personne n'a confirmé ces observations, qui mériteraient d'être contrôlées.

Plusieurs auteurs, entre autres Babès (523), Spengler (597), Zuppa (613), Vaudremier (608), ont signalé dans les vieilles cultures des formes granulaires associées à des Bacilles de Koch. Elles nous y ont paru peu nombreuses, tous les frottis que nous avons examinés renfermaient surtout des bâtonnets acido-résistants.

Les formes granulaires ont été parfois signalées associées à des Bacilles de Koch dans des cultures de type « homogène »; le fait a été constaté à l'aide de colorations vitales par Hollande et Mlle G. Cré-

mieux (552) dans des tubesensemencés depuis quatre jours avec une race humaine de S. Arloing et de M. le professeur P. Courmont. De même Hawthorn (549) a observé des granules isolés dans des cultures homogènes sur eau peptonée âgées d'un mois. Ajoutons que Reenstierna (593), soumettant à des mouvements d'agitation répétés des matras où il avait repiqué des Bacilles de Koch d'une souche favorable, a vu se développer des bâtonnets, des formes levures et des éléments granulaires dépourvus d'acido-résistance.

Much (585) a obtenu des cultures de formes granulaires, en repiquant des Bacilles de Koch dans du lait de vache, stérilisé par le perhydrol; dans ce milieu les souches humaines ont végété sous la forme bacillaire acido-résistante, alors que les échantillons de race bovine ont donné des colonies où les éléments granulaires étaient très nombreux.

Dans des cultures sous huile de vaseline dans le bouillon de pomme de terre sans glycérine, Vaudremer et Hauduroy (608) ont vu apparaître au bout de quinze jours des formes granulaires gramophiles aussi bien dans les colonies qui se sont développées au fond du tube que dans celles qui végétaient contre la couche isolante.

Nous avons vu que certains antiseptiques favorisaient le développement des granulations à l'intérieur du Bacille de Koch; des granules libres peuvent aussi apparaître dans ces conditions; Gavina (546) l'a constaté dans ses cultures additionnées de créoline, de lusoforme et de lysol.

Une mention spéciale doit être faite des cultures réalisées dans des milieux, où certains microorganismes ont déversé leurs produits solubles : les espèces étudiées à ce point de vue sont douées de propriétés protéolytiques ; il s'agit d'une Bactérie, le Bacille pyocyanique *Bacterium aeruginosum* Schrœter et d'une Moisissure *Aspergillus fumigatus* Fresenius.

Gavina (546), puis Gessard, Fernbach et Rullier (547) ont étudié l'action des produits sécrétés par le Bacille pyocyanique, en réalisant des cultures mixtes de Bacilles de Koch et de cette Bactérie et aussi en faisant végéter des colonies de *Mycobacterium tuberculosis* dans le filtrat de cultures de pyocyanique. Dans ces deux séries d'expériences, les bâtonnets acido-résistants sont devenus granuleux, puis ont libéré des formes granulaires, qui se sont parfois groupées en amas.

Nous avons déjà parlé des cultures réalisées dans le liquide aspergillaire par Vaudremet, Puthomme et Paulin (608, 610). Partant de Bacilles de Koch de souches humaines et bovines anciennement acclimatées, les auteurs ont vu, au bout de peu de jours, apparaître dans le liquide un trouble passager, en même temps que se développaient de nombreux granules gramophiles. Ils pensent que, dans les mêmes conditions, les bâtonnets des autres souches deviennent des formes géantes avant de donner naissance à des éléments granulaires.

Dostal (536, 537) admet qu'on transforme le Bacille de Koch en formes granulaires, lorsqu'on tri-

ture des émulsions de cultures dans des matras à billes de verre et qu'on laisse ensuite reposer le liquide dans des boîtes de Petri, sous l'action d'un courant d'air; au bout de plusieurs jours, ce produit devient verdâtre, puis glaireux; les éléments granulaires s'y multiplient et on les retrouve dans les tubes ensemencés avec le liquide glaireux.

Enfin Karwacki (558) prétend que, si on examine des frottis d'émulsions de colonies desséchées, on observe parfois des Bacilles de Koch, mais le plus souvent seulement des débris acido-résistants et des granules de Much. Nous n'avons pas pu confirmer ces observations; sur les quelques frottis de cultures desséchées sur pomme de terre glycinée que nous avons examinés, nous avons toujours constaté une prédominance des Bacilles de Koch. Rappelons également que les colonies maintenues sur plâtre, que nous avons étudiées (voir page 33), contenaient toujours des bâtonnets acido-résistants.

Les formes granulaires dans les cultures de formes géantes

Karwacki (559) a mentionné l'existence d'éléments granulaires dans toutes les colonies où il a observé des formes en *Streptothrix*. Cependant le fait a été surtout constaté dans les cultures âgées, par Hayo Bruns (529), Maffucci (578), S. Arloing (521), Vaudremer (606, 607, 608). Nous-mêmes avons pu observer des granulations libres dans le liquide de condensation d'une culture sur

Sabouraud glycosé âgée de 199 jours, où avaient existé auparavant quelques individus ramifiés.

Vaudremer (608) ajoute qu'il a obtenu des éléments granulaires, en repiquant des formes géantes sur des milieux neufs ; le cas s'est présenté pour des individus en *Streptothrix*, développés dans des tubes de bouillon de pomme de terre ensemencés avec des pus d'abcès froids ; transportées sur milieux glycosés ou glycérinés, sur Petroff, sur Dorset, ces formes ont été remplacées au bout de quatre jours par de fins granules souvent groupés.

Nous avons signalé plus haut que, dans les milieux où *Aspergillus fumigatus* déverse ses produits solubles, des Bacilles de Koch de différentes souches ne se sont transformés en éléments granulaires, qu'après avoir passé par un stade en *Streptothrix*. Vaudremer, Puthomme et Paulin (608, 610) ont constaté le fait en étudiant une souche équine et des échantillons humains et bovins récemment acclimatés.

Les formes granulaires dans les cultures ensemencées avec d'autres formes du parasite

Kostyrko (567) prétend que dans certaines conditions physico-chimiques, des éléments granulaires peuvent apparaître dans les cultures de Bacilles tuberculeux non acido-résistants.

Reenstierna (593) dit avoir observé les mêmes sphérules dans des tubes où s'étaient dévelop-

pées auparavant des formes levures et des filaments cloisonnés.

Dostal (538) déclare qu'il a obtenu des éléments granulaires, en repiquant sur agar glycérimé les formes en *Aspergillus*, qu'il rapporte au parasite de la tuberculose.

Enfin Vaudremer, Puthomme et Paulin (610), transportant sur des milieux neufs des tractus cyanophiles de Bezançon et Philibert, disent avoir vu se développer des éléments granulaires, qui se sont multipliés par la suite.

En raison des idées que nous avons émises à l'égard des formes levures, des formes moisissures et des formes symplasmes, nous ne citons ces faits que pour mémoire.

*Apparition de formes granulaires sous l'action
d'agents bactériolytiques*

Plusieurs auteurs, à la suite de recherches sur l'action des agents bactériolytiques vis-à-vis du Bacille de Koch, pensent avoir prouvé que le bâtonnet acido-résistant peut être bactériolysé et, de ce fait, transformé en formes granulaires. D'après Deycke et Much (535), le premier auteur qui s'est occupé de la question a été von Behring. Depuis, plusieurs savants ont étudié la bactériolyse du Bacille de Koch *in vivo* et *in vitro* sous l'action des bactériolysines sécrétées par l'organisme d'hôtes sains et tuberculeux; certains ont admis que le même bâtonnet peut aussi être lysé par des agents

chimiques; nous commencerons par l'étude de la phagocytose, qui représente une bactériolyse intra-leucocytaire.

1° Phagocytose du Bacille de Koch

Les transformations morphologiques du Bacille de Koch au cours de la phagocytose n'ont pu être étudiées que dans certains cas particuliers: les seuls auteurs qui les ont décrites, Howard (554) et Metalnikow (581), ont fait leurs observations, en s'adressant à des animaux immunisés naturellement ou artificiellement.

Comme éléments actifs de la phagocytose, Emilio Cioffi (532) désigne les lymphocytes, Howard semble faire intervenir les polynucléaires.

Ce dernier auteur a étudié ce processus comme il suit: il a immunisé des chevaux contre le parasite de la tuberculose, en leur injectant pendant plusieurs semaines des doses croissantes de 1 à 10 centimètres cubes d'un mélange de bacilles vivants, de tuberculine et de pus caséeux d'abcès pottiques. En mettant en contact les leucocytes d'animaux ainsi préparés avec une suspension bien contrôlée de Bacilles de Koch, il a pu voir les bâtonnets phagocytés perdre l'acido-résistance et se désagréger, tandis qu'apparaissaient entre les granulations des phagocytes un grand nombre de petits points non acido-résistants, dont l'aspect rappelait celui de la forme granulaire de Much.

Comme nous l'avons déjà signalé, Metalnikow

s'est adressé à la chenille de la Teigne des ruches (*Galleria melonella* L.), qui est douée d'une immunité naturelle à l'égard de *Mycobacterium tuberculosis*; il a injecté à cette chenille des doses massives de Bacilles tuberculeux humains ou bovins; en prélevant à intervalle régulier du liquide de la cavité générale, l'auteur a constaté que tous les bâtonnets étaient phagocytés et il a vu apparaître à l'intérieur des leucocytes des formes géantes, qui ont ensuite fait place à des éléments arrondis.

Bactériolyse par les agents lytiques extraleucocytaires

Depuis que von Behring a observé la bactériolyse du Bacille de Koch dans l'organisme du cobaye, plusieurs auteurs ont poursuivi l'étude de ce phénomène avec des succès divers.

Certains ne croient pas que l'organisme parasité puisse sécréter des bactériolysines actives vis-à-vis du Bacille de Koch, nous citerons entre autres Manwaring et Bronfenbrenner (580), Burnet (530) et Baatz (522); tout récemment, d'ailleurs, Nedelkovitch et Rankovitch (586) ont montré que les exsudats pleuraux filtrés n'ont aucune action sur la forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose.

Nous devons néanmoins donner quelques détails au sujet de plusieurs expériences positives réalisées *in vivo* et *in vitro*.

In vivo la technique employée a été le plus sou-

vent celle de Pfeiffer au cours de sa célèbre expérience sur le Vibrion cholérique ; comme ce savant, Deycke et Much (535) puis Kraus et Hofer (568, 569) et récemment Emilio Cioffi (532) ont injecté dans la cavité péritonéale de cobayes sains ou tuberculisés des cultures virulentes de Bacilles de Koch ; en prélevant périodiquement quelques gouttes de l'épanchement péritonéal formé, ces auteurs ont constaté que les bacilles étaient peu à peu dissociés et que, au bout d'un certain temps, il ne restait plus que des formes granulaires Gram-résistantes. Kraus et Hofer (568) admettent que le pouvoir bactériolytique du sérum des animaux tuberculisés est plus intense vis-à-vis des Bacilles de la race parasitaire inoculée ; ainsi chez un cobaye inoculé avec une souche humaine, l'exsudat péritonéal lyse avec plus d'intensité les Bacilles humains que les Bacilles bovins et surtout que les Bacilles aviaires. Les mêmes auteurs font remarquer que chez les sujets sains la bactériolyse est faible, les bâtonnets et les éléments granulaires étant rapidement détruits par phagocytose ; ainsi que Deycke et Much, ces savants constatent que chez les animaux tuberculisés la phagocytose a un rôle restreint, tandis que la bactériolyse prédomine, et ils se croient autorisés à comparer les faits qu'ils ont observés au phénomène de Pfeiffer du Vibrion cholérique. Kraus et Hofer donnent des indications sur la durée de la bactériolyse *in vivo* : pour obtenir des formes granulaires libres, il faut, d'après ces auteurs, plusieurs heures en expérimentant avec des cobayes sains,

et de quinze à trente minutes quand on utilise des animaux tuberculisés.

Quelques savants admettent qu'on peut réaliser la bactériolyse du Bacille de Koch *in vitro* au contact d'extraits d'organes sains et tuberculeux et qu'on transforme ainsi les bâtonnets acido-résistants en formes granulaires. Emilio Cioffi (532) dit avoir constaté le fait, en mélangeant l'exsudat péritonéal de cobayes sains et tuberculeux avec des fragments de cultures de Bacilles de Koch; l'auteur ajoute que le phénomène est moins intense qu'*in vivo*; il est encore atténué, si on utilise des pus d'abcès froids ou des extraits de ganglions lymphatiques normaux. Fontès (542, 545) semble avoir fait des observations analogues, en s'adressant à des extraits de ganglions lymphatiques de cobayes tuberculeux.

Bactériolyse par les agents chimiques

Certains auteurs pensent qu'il existe des agents chimiques capables de bactériolyser le Bacille de Koch en libérant des éléments granulaires.

Les substances signalées comme aptes à provoquer cette transformation sont les suivantes: la lécithine (Deycke et Much, 535, Isabolinsky et Ghitovitch, 555), la neurine et la choline en solutions à 26 % (Deycke et Much), l'acide citrique, l'acide hippurique, l'acide racémique, l'acide acétique cristallisable (Leschke, 575), l'huile d'olive et l'huile de foie de morue (Isabolinsky et Ghitovitch).

D'après Deycke et Much, la lyse par les solutions de neurine et de choline est complète en quelques minutes; on observe alors une masse amorphe, colorée en bleu par le Ziehl-Neelsen, sur laquelle se détachent des sphérules acido-résistantes, qui disparaissent au bout de peu de temps. Lorsqu'on utilise la lécithine, la bactériolyse demande plusieurs jours, surtout si on s'adresse à des Bacilles de race bovine. Pour obtenir le même résultat avec les acides organiques il faut, d'après Leschke, un temps qui varie entre seize et trente jours, suivant l'acide employé.

Les formes granulaires dans la Neutuberkulin

Von Niessen (587) et Thellung (601) ont signalé l'existence de formes granulaires vivantes dans la Neutuberkulin de Koch. Comme la Neutuberkulin, préparée aux usines d'Höchst, est obtenue par broiement de Bacilles de Koch desséchés jusqu'à l'obtention d'une poudre très fine, il est douteux qu'il y puisse persister des éléments vivants. Nous avons toutefois cru utile de rappeler ces assertions, qui ont attiré l'attention des médecins sur les dangers des traitements par les tuberculines.

MORPHOLOGIE

DES FORMES GRANULAIRES

Caractères microscopiques

Sur les préparations non colorées, les formes granulaires du parasite de la tuberculose apparaissent, d'après von Niessen (587) et Hawthorn (549), sous l'aspect de petits corps sphériques très réfringents et très légèrement teintés en jaune verdâtre.

Sur des préparations colorées vitalement au bleu de Nil, Hollande et Mlle G. Crémieux (552) ont observé des granules libres bleu foncé, voisinant avec des Bacilles de Koch granuleux ou non.

Les corpuscules, que beaucoup d'auteurs considèrent comme des formes granulaires de *Mycobacterium tuberculosis*, ont été le plus souvent observés sur des préparations fixées et colorées. Leur aspect général est le plus souvent décrit comme sphérique et ces éléments ont été parfois comparés à des cocci. S. Arloing (521) attribue un aspect conique à quelques granules issus de formes géantes. Enfin Reenstierna (593) paraît admettre que les éléments granulaires néoformés à la suite de la division d'une sphérule-mère présentent une forme en grain de café.

Bezançon et Philibert (528), puis Zuppa (613) pensent que la taille des formes granulaires est celle

des cocci banaux, dont le diamètre est le plus souvent de 1 μ . Hollande et Mlle G. Crémieux (552) comparent leur volume à celui des granulations du Bacille de Koch. Fontès (544), Vaudremer (608), Karwacki (559) admettent qu'il existe des formes granulaires de tailles très variables. Les deux premiers auteurs ajoutent que les individus les plus petits sont au-dessous des limites de la visibilité et peuvent traverser les filtres. Nous aurons à revenir dans le chapitre suivant sur cette conception, qui fait des formes filtrables des éléments granulaires de taille très réduite, mais nous pouvons dire de suite qu'elle ne repose pas sur des bases solides. Vaudremer signale des granules de très grande taille; nous les rapportons aux formes levures, étudiées dans un chapitre précédent.

Dans les lésions et les cultures, les formes granulaires apparaissent souvent isolées; elles se réunissent parfois pour former des groupements plus ou moins importants; la disposition en tétrade a été signalée par Dostal (537) et Sweany (600); des amas plus considérables d'aspect zoogléique, formés d'éléments disposés sans ordre, ont été surtout mentionnés dans les cultures, où des germes protéolytiques ont déversé leurs produits solubles; Sweany (600) admet que ces formations peuvent être entourées d'une gaine. On a souvent signalé des groupements de granules alignés en courtes chaînettes; il est probable que, dans beaucoup de cas, chaque chapelet représente un Bacille de Koch, ayant perdu en partie ses propriétés tinctoriales. Notre maî-

tre M. le professeur Guiart (548) ajoute qu'on observe parfois des grains alignés dans le prolongement d'un filament.

Affinités tinctoriales

Les affinités tinctoriales des formes granulaires sont considérées comme variables. On a décrit des granules acido-résistants et des granules non acido-résistants, mais gramophiles.

Les formes granulaires acido-résistantes ont été désignées par von Niessen (587) sous le nom de *cocculi*, par Spengler (596) sous celui de *Splitter*. Ces éléments restent colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen et apparaissent alors sous formes de sphérules d'un rouge vif. Il est probable que ce sont eux que Cornil et Babès (533) ont teinté par leur méthode élective des formations hyperacido-résistantes. Ces sphérules ont été le plus souvent signalées dans les crachats de phtisiques.

Les formes granulaires non acido-résistantes gramophiles ont été très souvent mentionnées. On leur assimile souvent les granules, que teignent les procédés de Much. Outre la propriété de ne pas se laisser décolorer par le liquide de Gram, elles possèdent, d'après Vaudremer (608), celle de prendre énergiquement les teintures d'aniline: fuchsine à froid, violet de gentiane, bleu de méthylène. Nous ne sommes pas sûrs de la non acido-résistance de tous les granules désignés comme gramophiles. En effet, les préparations traitées par les méthodes de Much pa-

raissent révéler des formations acido-résistantes ; sur celles qui sont soumises successivement à l'action des réactifs de Ziehl et de Gram, il est possible que des éléments violets foncés aient été impressionnés successivement par la fuchsine et par le violet de gentiane. Les granules gramophiles ont été surtout signalés dans le pus des tuberculoses osseuses et articulaires et dans les lésions ganglionnaires. Vaudremer (608) et Dostal (538) paraissent admettre qu'ils représentent des stades jeunes des éléments granulaires acido-résistants.

Nous devons ajouter que sur des préparations traitées par la méthode préconisée par notre maître M. le professeur Beauverie, pour mettre en évidence les corpuscules métachromatiques, nous avons observé, en même temps que des Bacilles de Koch granuleux, des sphérules libres colorées en noir.

Structure des formes granulaires

D'après Hollande et Mlle G. Crémieux (552), les granules libres présentent un aspect homogène lorsqu'on les colore vitalement par le bleu de Nil. La même constatation a été faite par la plupart des auteurs qui ont examiné des formes granulaires sur des préparations fixées et colorées par les méthodes bactériologiques. Nous devons noter toutefois que Metalnikow (581) a décrit des éléments granulaires à centre plus coloré que la périphérie et Karwacki (559) des formes en anneau avec une couronne extérieure plus chromophile ; quant à Vaudremer

(608), il prétend que l'aspect de ces granules rappelle celui des diplocoques et qu'ils sont composés de deux demi-cercles séparés par un axe interpolaire.

Plusieurs auteurs admettent que les éléments granulaires résultent de la libération des granulations des formes bacillaires; Fontès (544) et Kirchensteins (561), qui pensent que ces dernières font partie de l'appareil nucléaire, admettent que les granules libres renferment en tout cas un corpuscule nucléaire. Nous avons montré que les granulations du Bacille de Koch représentent probablement des formations très proches des corpuscules métachromatiques; on doit admettre la même signification à beaucoup d'éléments granulaires libérés des bâtonnets acido-résistants; les observations vitales de Hollande et Mlle G. Crémieux (552), la présence de granules libres colorés en noir par la méthode de M. le professeur Beauverie, indiquent aussi que la plupart de ces sphérules sont constituées surtout par une substance voisine de la métachromatine. Babès (523) pense qu'il peut subsister du protoplasme autour des « corpuscules métachromatiques » libres; il interprète comme tel des anneaux rouges, qui entourent parfois certains granules colorés en violet foncé par sa méthode de Ziehl-Gram-Weigert.

Personne n'a signalé de membrane chez les formes granulaires. Vaudremer (608) dit avoir observé une capsule autour de quelques granules issus de formes géantes.

EVOLUTION DES FORMES GRANULAIRES

Plusieurs auteurs admettent que le parasite de la tuberculose peut vivre et se multiplier sous la forme granulaire. Parmi les stades signalés comme susceptibles de leur donner naissance, nous citerons le Bacille de Koch, les formes bacillaires non acido-résistantes, les formes géantes, les formes levures et les formes symplasmes. Les éléments granulaires sont aussi indiqués comme capables de faire retour vers les formes bacillaires, les formes levures, les formes moisissures et les formes symplasmes.

Développement des éléments granulaires à partir de stades connus

Développement des éléments granulaires aux dépens des formes bacillaires

Le développement des formes granulaires aux dépens du Bacille de Koch a été décrit de manières très diverses ; aucun auteur, pas même Fontès, qui s'est beaucoup intéressé à la question, n'a pu, en goutte pendante, assister à la libération de ces formes. Nous allons exposer les principales hypothèses émises, pour expliquer ce processus.

Thellung (601) pense que les formes granulaires de la Neutuberkulin de Koch représentent des tronçons de bacilles mécaniquement dissociés.

M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (556,557) admettent que des formes granulaires peuvent naître à la suite de la division de Bacilles de Koch en plusieurs éléments courts, qui se scindent ensuite ; nous reviendrons sur ce processus à propos de la reproduction du parasite de la tuberculose.

L'hypothèse de la naissance d'éléments granulaires à la suite du bourgeonnement du Bacille de Koch a été admise par von Niessen (587) et par Fontès (544). Nous exposerons cette conception dans le chapitre consacré à la multiplication végétative du parasite ; disons de suite qu'elle ne paraît pas reposer sur des bases solides.

Comme Fontès, beaucoup d'auteurs, tels que Babès (523), Kraus et Hofer (568), Bezançon et Philibert (528), Gessard, Fernbach et Rullier (547), admettent que les formes granulaires résultent de la libération de granulations du Bacille de Koch. Ces savants pensent que chez tout bâtonnet, qui va donner naissance à des éléments granulaires, il apparaît des corpuscules plus acido-résistants et plus gramophiles que le protoplasma environnant ; peu à peu, le corps bacillaire perd son acido-résistance ; les granulations subissent le même sort, mais avec moins d'intensité, en sorte qu'à un moment donné, le bacille présente l'aspect d'un chapelet de granulations colorées. Leur libération est due, d'après Deycke et Much (535) et d'après E. Cioffi (532), à la lyse de la membrane. Il est difficile de savoir si toute l'enveloppe du bâtonnet disparaît en une seule fois ou si elle se rompt en plusieurs temps.

Le développement de formes granulaires aux dépens de Bacilles tuberculeux non acido-résistants est admis par Kostyrko (567). Ferran (541) n'est pas sûr que la transformation en Bacilles de Koch de ses bâtonnets primitifs soit directe et il se demande si ces derniers ne donnent pas naissance à des éléments granulaires qui, eux, évolueraient vers le stade bacillaire acido-résistant.

Développement des formes granulaires aux dépens des formes géantes

Plusieurs auteurs croient que des éléments granulaires sont susceptibles de se développer à partir des formes géantes.

Vaudremer (606, 608) admet que, dans ses cultures en bouillon de pomme de terre, des formes granulaires peuvent naître par bourgeonnement des filaments ramifiés. Ainsi que nous le verrons plus loin, cette explication est peu probable.

Hayo Bruns (529), Maffucci (578), Lubarsch (577), S. Arloing (521) pensent, au contraire, que des granulations préexistantes dans le protoplasma des individus ramifiés peuvent être libérées à la suite de la désintégration des filaments et apparaître sur les préparations sous l'aspect d'éléments granulaires. Ce processus a été admis par Vaudremer (608), à propos de sphérules développées aux dépens d'individus renflés de race équine développés dans du liquide aspergillaire.

Développement des éléments granulaires aux dépens des autres formes

Reenstierna (593) croit que des éléments granulaires peuvent naître aux dépens des formes levures et des formes filamenteuses cloisonnées, à la suite de la désintégration de leurs cellules. Dostal (538) admet que des formes granulaires peuvent se développer à partir de sa forme *Aspergillus*.

Vaudremer (608) pense que la formation réticulaire de Bezançon et Philibert peut donner naissance à des éléments granulaires; ces sphérules, d'abord portées par les tractus cyanophiles, sont ensuite libérées et deviennent de plus en plus nombreuses à mesure que les travées du réticulum se dissocient.

Nous n'insisterons pas plus sur ces questions, car nous avons vu que les formations citées ci-dessus ne représentent probablement pas des stades du parasite de la tuberculose.

Végétation du parasite de la tuberculose sous la forme granulaire

Plusieurs auteurs admettent que *Mycobacterium tuberculosis* peut vivre et se multiplier sous sa forme granulaire. Vaudremer (608) pense que les granules tuberculeux peuvent naître à l'état de sphères très petites et qu'ils sont capables de croître pour atteindre la taille des cocci banaux; cet auteur admet

aussi que les formes granulaires jeunes sont gramophiles, mais non acido-résistantes et qu'elles acquièrent en vieillissant l'acido-résistance. Fontès (544), Reenstierna (593) puis M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (556,557) ajoutent que les mêmes éléments peuvent se multiplier par division égale ou inégale ; nous dirons quelques mots de ces processus dans la deuxième partie de ce travail.

*Retour des éléments granulaires
vers les stades connus*

Retour vers les formes bacillaires

Un grand nombre d'auteurs admettent que les formes granulaires sont capables de régénérer des Bacilles de Koch.

Plusieurs pensent en avoir fourni la preuve, en révélant des bâtonnets acido-résistants dans des tubes ensemencés avec des produits contenant des formes granulaires ; ainsi Dostal (537) dit avoir constaté le fait, en ce qui concerne son liquide glaireux ; Spengler (597) et von Niessen (587) prétendent avoir observé des Bacilles de Koch dans des cultures de crachats à « Splitter » et de Neutuberkulin ; Vaudremer (608) a publié de résultats analogues obtenus en repiquant à plusieurs reprises une culture de pus ganglionnaire de cobaye et en ensemençant sur des milieux neufs de très vieilles colonies contenant surtout des éléments granulai-

res, mais aussi de rares bâtonnets vacuolés et fragmentés.

Kirchensteins (561) prétend avoir constaté dans l'organisme de l'hôte la transformation des formes granulaires en Bacilles de Koch; Much (584) dit avoir assisté à ce processus, en examinant les poumons d'un veau tuberculisé conservés à l'étuve à 37°; le deuxième et le troisième jour, des frottis réalisés avec ces organes ne lui ont montré que des granulations gramophiles; le sixième jour, l'auteur a remarqué de nombreux bacilles acido-résistants; Treuholz (603) a fait des observations analogues, en étudiant la rate de cobayes tuberculisés avec des Bacilles de Koch humains. Much (585), inoculant dans le péritoine de cobayes un pus de tumeur blanche et un pus ganglionnaire à granules tuberculeux, a trouvé au bout de quarante-huit heures des bâtonnets acido-résistants dans l'exsudat péritonéal de ces rongeurs.

Enfin certains auteurs croient avoir démontré le pouvoir régénérateur des formes granulaires, en provoquant des lésions à Bacilles de Koch chez des animaux inoculés avec des produits contenant de ces éléments. Ferran (541), Lebedeff et Sagine (572), puis Sweany (600) prétendent que, toutes les fois qu'ils ont inoculé des formes granulaires, ils ont trouvé des altérations renfermant des bâtonnets acido-résistants; Maffucci (578) a fait cette constatation, en injectant à un embryon de poulet des cultures âgées de race aviaire, où des formes géantes s'étaient dissociées en éléments granulaires; Much

(584) a confirmé le fait en utilisant un pus d'abcès froid, Fontès (544) en s'adressant à un pus ganglionnaire de cobaye.

En somme plusieurs auteurs pensent que, toutes les fois que les formes granulaires se trouvent dans des conditions favorables à la croissance du Bacille de Koch, elles se transforment en bâtonnets acido-résistants. Ces conditions, qui sont souvent représentées par l'organisme de l'hôte, pourraient se trouver réalisées dans certains milieux artificiels; Juljan Zilz (612) pense que la présence de graisses neutres est nécessaire à cette évolution; Vaudremer (608) croit qu'elle n'a lieu que dans les milieux riches en matières grasses et en substances azotées. Ajoutons que le même auteur paraît admettre que dans toutes les cultures jeunes, le parasite passe par un stade granulaire, avant de devenir le bâtonnet acido-résistant bien connu.

En réalité, cette évolution nous paraît douteuse; il est fort possible que dans la plupart des produits énumérés plus haut, il existait associés aux formes granulaires de rares Bacilles de Koch, dont la multiplication a pu créer les colonies observées par les auteurs. Vaudremer en a fait l'aveu, en ce qui concerne ses cultures âgées.

Les processus morphologiques décrits au cours de cette évolution varient beaucoup suivant les auteurs. Much (584, 585) croit que les granules gram-
mophiles se transforment tout d'abord en bâtonnets non acido-résistants, qui deviennent ensuite

des Bacilles de Koch; Vaudremer (608) admet que souvent les éléments granulaires acquièrent l'acido-résistance, puis évoluent vers la forme bacillaire.

Quoiqu'il en soit, Knoll (565) et Sweany (600) pensent que les individus en bâtonnet se développent à la suite de la germination des granules. Von Niessen (587) écrit que cette transformation résulte de la croissance dans une seule direction des éléments granulaires. Enfin Vaudremer (608) fait intervenir un processus assez inattendu; cet auteur suppose que chaque bacille naît de la réunion bout à bout de plusieurs grains auxquels il admet un aspect en diplocoque; «lorsque ces granules se rassembleront en chaînette, dit-il, ils le feront d'une façon ordonnée. Les axes interpolaire seront toujours dans le prolongement les uns des autres comme le sont les axes des perles enfilées en collier».

Evolution des éléments granulaires vers les autres formes

Reenstierna (593) pense que les Bacilles de Koch ne se transforment pas directement en formes levures, mais passent par un stade granulaire intermédiaire. Cet auteur ainsi que Vaudremer (608) admet que ces éléments en grossissant peuvent atteindre une taille considérable et prennent ainsi l'aspect de cellules de *Saccharomycètes*.

Dostal (538) paraît faire dériver des éléments granulaires ses formes en *Aspergillus*.

Enfin, M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (556, 557)

pensent que les éléments granulaires peuvent s'agglutiner en amas cyanophiles, auxquels ils attribuent des fonctions de symplasmes.

Ces transformations ne sont pas à l'abri de la critique. Nous ne les mentionnons que pour mémoire.

SIGNIFICATION BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES GRANULAIRES

Comme pour l'étude des formes précédentes, nous allons commencer par rechercher quelles sont les formations auxquelles on peut comparer les formes granulaires du parasite de la tuberculose, puis nous aborderons la discussion de leur rôle dans le cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis* et de leur valeur au point de vue systématique.

Corpuscules comparables aux formes granulaires du parasite de la tuberculose

Des corpuscules d'aspect granulaire s'observent souvent sur les préparations; la coagulation au cours de la fixation de diverses substances, surtout de nature albuminoïde, peut faire apparaître des sphérules de petite taille; sur les préparations de formations pathologiques, les granules représentent souvent des produits de la désintégration de cellules de l'hôte.

Il existe aussi beaucoup de microorganismes coccoïdes et de stades arrondis chez les animaux et les végétaux inférieurs. Nous ne signalerons ici que les corpuscules d'aspect homogène, les seuls qui nous paraissent devoir être comparés aux formes granulaires du parasite de la tuberculose.

Des éléments granulaires particulièrement comparables à ceux de *Mycobacterium tuberculosis* sont ceux des microorganismes, qu'on a coutume de réunir dans le groupe des « Bacilles acido-résistants ». Paldrock (589) a insisté sur l'existence de granulations libres chez le parasite de la lèpre, *Mycobacterium leprae*. Kraus et Hofer (569) admettent, que comme ils l'ont observé pour le Bacille de Koch, le sérum d'animaux préparés peut bactériolysé diverses variétés d'« acido-résistants » saprophytes, en libérant des formes granulaires de même nature.

Chez *Corynebacterium diphtheriae* Lehmann et Neumann, notre maître M. le professeur Beauverie (524) a signalé l'existence d'éléments granulaires représentant des corpuscules métachromatiques libres. Tout récemment Parish (590) a observé des formes coccoïdes dans les cultures de la souche Park William. Ces éléments, qui ne présentaient pas la réaction de Neisser, arrivaient à dominer, quand on repiquait la souche en question dans un bouillon spécial, fait avec de la viande de cheval macérée dans la trypsine.

En ce qui concerne *Corynebacterium mallei* (Loëf-
fler), Gotschlich dans l'ouvrage classique de Kolle
et Wassermann (566) rappelle que Krajewski a ob-

servé dans les vieilles cultures des formes irrégulières et des granules, résultant de la désintégration des formes bacillaires.

Des formes granulaires ont été souvent signalées dans les vieilles cultures de *Vibrio cholerae* Flügge, parasite du choléra ; chez la même espèce, J. Stamm (598) a obtenu des variations constantes, en faisant séjourner dans l'eau des formes en vibrion pendant un temps très long ; parmi celles-ci, nous devons retenir ici les individus coccoïdes de petite taille, qui méritent d'être comparés aux éléments granulaires du parasite de la tuberculose. En étudiant par la méthode des coupes des colonies plissées de *Vibrio cholerae*, Legroux et Magrou (573) ont constaté en certains points des formes globuleuses associées à des vibrions.

Mais les granules les plus intéressants du parasite du choléra sont ceux qui résultent de sa bactériolyse au cours du phénomène de Pfeiffer ; c'est d'ailleurs à ces éléments que Kraus et Hofer (568) ont comparé les sphérules qu'ils ont obtenues à la suite de la bactériolyse du Bacille de Koch. Radziewski (592) a répété l'expérience de Pfeiffer et obtenu des formes granulaires chez *Bacterium coli* (Escherich), chez *B. typhosum* (Gaffky), parasite de la fièvre typhoïde, et chez *B. aeruginosum* Schroeter ou Bacille pyocyanique. D'après Dujarric de la Rivière (539), Pfeiffer lui-même a confirmé ces observations en ce qui concerne *Haemophilus influenzae* Pfeiffer et a signalé des formes granulaires analogues dans des foyers pneumoniques grippaux.

Les sphérules ainsi obtenues paraissent représenter des formes de dégénérescence.

Gotschlich (566) fait remarquer que chez diverses espèces du genre *Proteus* on observe des formes irrégulières presque coccoïdes, quand la croissance s'arrête à la suite d'une exagération de la puissance de division.

Bezançon et Philibert (528) ont insisté sur le fait que les formes granulaires du parasite de la tuberculose rappellent beaucoup les éléments végétatifs de plusieurs membres de la famille des Coccacées. A cause de l'aspect en diplocoque qu'il leur décrit, Vaudremer (608) compare ces éléments aux espèces du genre *Neisseria*.

Nous devons surtout avoir en vue les microorganismes coccoïdes, qui ont été autrefois décrits comme agents de la tuberculose et que certains auteurs sont portés à rapporter à *Mycobacterium tuberculosis*. Nous rappellerons donc que le premier microorganisme auquel ait été attribué le rôle d'agent pathogène de cette affection était précisément un microcoque, le *Monas tuberculosum*, que Klebs (563) a vu se développer dans des ballons de blanc d'œuf,ensemencés avec de la matière caséuse. Citons aussi le microorganisme de Toussaint (602), obtenu en cultivant sur bouillon de chat le sérum d'une vache tuberculeuse et dont l'inoculation au troisième repiquage provoqua des tubercules chez le lapin. Le parasite de Malassez et Vignal (579) a lui aussi été considéré comme un agent de la tuberculose; nous avons déjà mentionné, à propos des

formes bacillaires non acido-résistantes, cette espèce en coccobacille, dont les individus longs peuvent être comparés à des bâtonnets et les exemplaires courts à des cocci; ces éléments, le plus souvent réunis en amas ou zooglées, provoquent chez l'animal des lésions rappelant beaucoup celles de la tuberculose; dans un cas observé par Malassez et Vignal, les zooglées ont paru faire place dans les lésions à des Bacilles de Koch. Chantemesse (531) a décrit comme parasite de la tuberculose un organisme coccoïde que M. le professeur L. Langeron (571) considère comme très voisin, sinon comme identique à celui de Malassez et Vignal.

Chez *Azotobacter chroococcum* Beyerinck, il peut apparaître des formations granulaires que nous ne pouvons passer sous silence; notre maître M. le professeur Beauverie (524, 525) a surtout distingué des corpuscules reproducteurs ou *corps endogènes*, qui se forment à la suite d'une rétraction du contenu de la cellule; d'autres sphérules sont représentées par des granulations métachromatiques libérées, à la suite d'une autolyse de dégénérescence.

Parmi les Bacillacées nous devons signaler que Mme V. Henry (550) a obtenu des formes coccoïdes, qui se sont maintenues longtemps stables, en soumettant des Bacilles du charbon à l'irradiation ménagée de rayons ultra-violets.

Il y aurait intérêt à comparer les formes granulaires du parasite de la tuberculose aux spores des Bacillacées. Nous réservons cette étude pour plus

tard, mais nous pouvons dire de suite que ces corpuscules sont bien différents des granules tuberculeux. Nous nous occuperons aussi ultérieurement des corps reproducteurs, autres que les spores, que plusieurs auteurs ont décrit chez diverses Bactéries.

Les conidies des Actinomycées ont elles aussi l'aspect de sphérules et rappellent à un certain degré les formes granulaires du parasite de la tuberculose. Nous reviendrons sur ces corpuscules à propos de la reproduction de ce microorganisme ; nous ferons toutefois remarquer ici que, si les formations décrites et figurées par Sartory (594) chez *Actinomyces pulmonalis* (Roger, Sartory et Bory), *A. bronchialis* (Sartory et Lasseur), *A. catarrhalis* (Sartory et Bailly) sous les noms de granulations et de chlamydospores peuvent être libérées du filament qui leur a donné naissance, c'est plutôt à elles qu'il convient de comparer beaucoup de granules de *Mycobacterium tuberculosis*.

Chez *Bacillus Berestnewi* Lepeschkin, qui présente certaines affinités avec les Actinomycées, Lepeschkin (574) a constaté que, lorsque les formes bacillaires se trouvaient dans des conditions de milieu défavorables, elles se dissociaient en oïdies ovales ou arrondies, disposées en chapelets, comme le sont parfois les éléments granulaires de *Mycobacterium tuberculosis*.

Enfin Fontès (544) croit pouvoir comparer les sphérules du parasite de la tuberculose à des conidies de Champignons vrais. Nous nous expliquerons à ce sujet dans un chapitre ultérieur.

De l'exposé qui précède, il ressort que les éléments granulaires signalés chez les végétaux inférieurs peuvent représenter :

1^o des cellules de l'appareil végétatif normal (Coccacées);

2^o des formes végétatives nées dans des conditions spéciales à partir d'éléments habituellement non coccoïdes de l'appareil végétatif (formes coccoïdes de Parish chez le parasite de la diphtérie, de Stamm chez le Vibrion cholérique, de Mme V. Henry chez le Bacille du charbon);

3^o des formes reproductrices (spores, conidies des Actinomycées, etc.);

4^o des formes de dégénérescence (sphérules du Vibrion cholérique dans le phénomène de Pfeiffer, corpuscules métachromatiques libres du Bacille diphtérique et d'*Azotobacter*).

Signification biologique des formes granulaires

En raison du grand nombre de formations susceptibles d'apparaître sur les préparations sous l'aspect de sphérules, il est très difficile de se faire une idée de la signification des corpuscules que les auteurs considèrent comme des formes granulaires du parasite de la tuberculose.

Certains savants ne croient pas à l'existence de stades granulaires chez *Mycobacterium tuberculosis*. Nocard (588) expliquait l'existence de granules acido-résistants dans les coupes par la présence de Ba-

cilles de Koch, sectionnés perpendiculairement ou obliquement à leur grand axe. Plus récemment Minder (583), réalisant des préparations à l'encre de Chine suivant la méthode de Burry, a prétendu que « toutes les fois que des granules apparaissaient sous le microscope, ils étaient toujours entourés d'un court bâtonnet ». Il est possible que beaucoup d'éléments indiqués comme formes granulaires représentent, comme le pense Minder, des Bacilles de Koch à un seul corpuscule chromophile.

Comme le fait remarquer Philibert (591), il se peut que beaucoup de sphérules, décrites comme des formes granulaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose, représentent des produits de désintégration nucléaire des cellules de l'hôte.

Il se peut aussi que des granules signalés comme issus de *Mycobacterium tuberculosis* représentent des microorganismes de contamination. C'est le cas des microcoques des anciens auteurs. C'est aussi probablement le cas des granules de Reenstierna (593).

Toutefois les observations d'Hawthorn (549) et de Hollande et Mlle G. Crémieux (552), qui ont révélé la présence de sphérules sur des préparations de cultures pures non colorées ou colorées vitalcment, ont nettement prouvé l'existence de formations granulaires issues du Bacille de Koch.

Nous avons vu combien étaient diverses les formations en sphérules observées chez les végétaux inférieurs. Les formes granulaires du parasite de la tuberculose ne peuvent en tout cas pas représenter des cellules normales de l'appareil végétatif, puis-

que la forme végétative la plus fréquente est un bâtonnet. Il est possible que certains éléments granulaires de *Mycobacterium tuberculosis* résultent de la division très active de formes bacillaires, ainsi que le pensent M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (556, 557). Hugo Miehe (582) a montré par des observations en goutte pendante la réalité de cette conception. Certains granules seraient donc des bacilles très courts. Ce sont peut-être des individus de cette catégorie que Vaudremer a signalé dans les cultures jeunes, où la multiplication est très intense ; la non acido-résistance de ces formes au début est en faveur de cette interprétation.

Beaucoup d'auteurs ont considéré les éléments granulaires comme des formes reproductrices ; nous examinerons la question avec détails dans un chapitre ultérieur, mais nous pouvons dire dès maintenant que le rôle reproducteur de la plupart de ces sphérules n'est pas définitivement prouvé.

Spengler (597) pense que ses *Splitter* représentent des formes arrivées à la limite de la vitalité ; Zuppa (613) admet que certains granules du parasite de la tuberculose sont des stades de senescence. Les observations de Hollande et de Mlle G. Crémieux (552) sur des préparations colorées vitalement, nos constatations sur des frottis traités par la méthode de Beauverie prouvent que beaucoup de granules libres représentent des corpuscules chromophiles libérés de formes bacillaires. Comme ces formations paraissent être constituées par des substances de réserve, on doit considérer un grand nombre d'entre

elles comme des produits de la désintégration des bacilles. On peut attribuer cette signification aux éléments libérés sous l'action des agents bactériolytiques, qui sont peut-être comparables aux sphérules du *Vibrio cholérique* dans le phénomène de Pfeiffer. Peut-être doit-on admettre la même signification à certaines formes granulaires signalées chez *Mycobacterium tuberculosis* dans les organes où l'activité leucocytaire est intense (ganglions lymphatiques).

Valeur systématique des formes granulaires

Nous aurons peu à insister sur la valeur systématique des formes granulaires.

A la vérité, nous avons exposé, à propos du Bacille de Koch, la plupart des questions concernant la valeur systématique de ces éléments, puisque certains ont une signification voisine de celle des individus en bâtonnet et d'autres la même signification que les granulations incluses dans le corps bacillaire.

Si nous considérons les corpuscules chromophiles libres, nous avons dans leur existence un argument de plus pour rapprocher le parasite de la tuberculose de *Mycobacterium leprae* et des « Bacilles acidorésistants saprophytes », des *Corynebactéries* et des *Actinomycées*.

Nous avons signalé que Fontès (544) pense que les formes granulaires du parasite de la tuberculose rappellent certaines formes reproductrices des

Champignons. Kirchensteins (562) invoque les granules libres comme un témoignage d'affinités entre les Bactéries et les Moisissures. On ne peut pas en tout cas voir dans ces formes l'indice d'une parenté rapprochée entre *Mycobacterium tuberculosis* et les Champignons vrais, puisque les formes granulaires végétatives n'ont pas d'équivalent chez ces végétaux et que des sphérules de dégénérescence peuvent apparaître aux dépens de la plupart des cellules des êtres vivants.

La seule question d'une certaine importance se rapporte aux relations entre *Mycobacterium tuberculosis* et les organismes coccoïdes décrits autrefois comme agents de la tuberculose. En effet Klebs (564) avait admis que le parasite qui nous occupe présente une forme en bâtonnet, le Bacille de Koch, et une forme granulaire ou *Monas tuberculosum*; d'après M. le professeur L. Langeron (571), Obrzut a soutenu une opinion analogue. Les recherches de Deutschmann (534) et de Watson Cheyne (610 bis) ont montré que les microcoques de Klebs et de Toussaint sont des impuretés. Quant aux microorganismes du type Malassez et Vignal, ils représentent eux aussi des parasites différents de *Mycobacterium tuberculosis*; ils en diffèrent non seulement par leur morphologie, mais aussi par certains caractères des affections qu'ils provoquent (pseudo-tubercules); il est très probable que dans les cas où des Bacilles de Koch ont paru se développer à leurs dépens, il y avait coexistence de deux espèces différentes. On ne peut donc pas considérer comme

des stades du même parasite le Bacille de Koch et les microcoques des anciens auteurs. Ces derniers ne paraissent pas devoir être rapprochés de *Mycobacterium tuberculosis*.

CHAPITRE IX

LES FORMES FILTRABLES

Le parasite de la tuberculose possède des stades capables de traverser les pores des filtres, qui ne laissent pas passer les formes habituellement connues des êtres microscopiques.

Comme l'a écrit avec beaucoup d'à-propos Goudet (665): « La notion de filtrabilité du Bacille tuberculeux est parmi les plus importantes acquisitions de la bactériologie et de la médecine expérimentale de ces dernières années ». Au point de vue de la pathologie générale, en effet, la découverte des formes filtrables a fait surgir des horizons entièrement nouveaux et a bouleversé beaucoup de dogmes classiques. Au point de vue de la biologie du parasite de la tuberculose, la signification de ces éléments est encore très obscure; à l'heure actuelle, il est en effet impossible d'étudier directement leur morphologie; d'autre part, le manque de données précises sur les autres microorganismes filtrables et sur la structure cytologique des Protistes de petite

taille rend très aléatoire toute comparaison instructive.

Fontès (662, 663), qui a découvert les éléments filtrables du parasite de la tuberculose, les a désignés sous le nom de *formes granulaires*. Ce savant était en effet persuadé que ces formes apparaissent sous l'aspect de grains très ténus, mais accessibles à nos moyens d'optique. Comme le fait n'est pas prouvé et que beaucoup d'auteurs appellent formes granulaires des éléments arrondis de taille relativement grande, nous croyons devoir rejeter cette dénomination. Les formes que nous allons étudier ici ont reçu de Burnet (634) le nom d'*arthromicrobes*. Casagrandi (641) a forgé pour elles l'expression d'*état micropasmique*. Nous préférons les désignations de *formes filtrables* et d'*éléments filtrables*.

La notion des formes filtrables compte, surtout parmi les Biologistes français, des partisans convaincus; elle recrute aussi des adversaires acharnés. C'est pourquoi l'étude de ces éléments a donné lieu à d'innombrables travaux. Le besoin de coordonner les renseignements épars dans la littérature a fait naître quelques ouvrages d'ensemble, auxquels nous avons fait de nombreux emprunts. Citons les mémoires de Valtis (1924, 739; 1928, 742; 1929, 744), de A. Dufourt (1926, 651), de Goudet (1926, 665), de Hauduroy (1926, 668 et 1929, 671), de Calmette (1928, 635).

CONDITIONS D'OBSERVATION

Il est impossible de faire la preuve directe de la présence dans un produit d'éléments filtrables du parasite de la tuberculose. L'existence de ces formes dans les cultures et les produits tuberculeux peut être révélée de deux manières : on peut, ou bien ensemençer des filtrats du matériel à étudier et rechercher dans les tubes de culture des formes visibles de *Mycobacterium tuberculosis*, ou bien inoculer les produits filtrés à des animaux réceptifs et faire la preuve de la nature tuberculeuse des altérations obtenues. De nombreux travaux ont montré que l'affection provoquée par les formes filtrables présente une allure particulière. Par analogie, plusieurs auteurs ont admis que certaines lésions spontanées ou créées expérimentalement à l'aide de produits non filtrés sont liées à la présence d'éléments filtrables ; ces données manquent de précision et nous en tiendrons peu compte ici.

Quoiqu'il en soit, toutes les bougies filtrantes ne sont pas aptes à révéler la présence des arthromicrobes. Par exemple, en ce qui concerne les filtres Chamberland, Tsechnowitzer et Karout (733) font remarquer que les bougies L1 et L'1 laissent passer certaines Bactéries sous leur forme visible. L2 retient les Vibrions de l'eau, mais laisse passer *Astero-coccus mycoïdes*, parasite de la péripneumonie des bovidés, L3 retient tous les éléments microscopi-

ques, même *Asterococcus*. Seuls les filtrats obtenus avec des bougies ne laissant pas passer les formes bactériennes pourront être considérés comme ne renfermant que des éléments filtrables. Pour s'assurer de la valeur du filtre, il convient d'ajouter au produit à filtrer une culture d'un microorganisme témoin (Coccobacille du choléra des poules).

Dans beaucoup de cas, les matériaux à étudier doivent être soumis avant la filtration à certains traitements préliminaires; souvent il est indiqué de les additionner d'eau distillée. La plupart des auteurs insistent sur le fait que la filtration ne doit pas durer longtemps; suivant Tsechnowitzer et Karout, après une filtration de trois à quatre heures, la moitié des bougies sont traversées par les formes visibles et ces savants ajoutent que la durée de chaque opération ne doit pas dépasser une demi-heure. Enfin le mode de filtration n'est pas indifférent: Vascellari (752) a constaté que la filtration par aspiration favorise particulièrement le passage des formes filtrables. D'après Tsechnowitzer et Karout, la pression la plus favorable est une pression négative de 50 millimètres de mercure.

Culture des formes filtrables.

Des essais de culture de filtrats de colonies du parasite de la tuberculose ou de produits tuberculeux ont été assez souvent tentés, les résultats positifs sont encore peu nombreux.

Dès 1923, Vaudremer (754, 755, 756) a ense-

mencé avec succès des filtrats sur bougie Chamberland L3 de cultures homogènes en bouillon de pomme de terre ; au bout de quarante-huit heures, il est apparu au fond des tubes un dépôt blanchâtre, dans lequel l'auteur a reconnu des formes géantes de *Mycobacterium tuberculosis*. Ces observations ont été entièrement confirmées par Bezançon et Hauduroy (627).

Hauduroy et Vaudremer (673) disent avoir obtenu des résultats analogues, en utilisant des filtrats de cultures de Bacilles de Koch développées dans de l'eau peptonée glycérinée et sur tranche de pomme de terre ; au bout de quarante-huit heures dans le premier cas, au bout de quinze jours seulement dans le second, il est apparu des colonies renfermant des éléments du réticulum de Bezançon et Philibert, quelques formes bacillaires à acido-résistance faible et des granules dépourvus de cette propriété. D'après les auteurs, des expériences de contrôle ont montré qu'il ne s'agissait pas d'impuretés.

Récemment Mlle Togounoff (730) a vu se développer des Bacilles tuberculeux dans du bouillon de pomme de terre filtré, où avaient cultivé des formes bacillaires de Koch peu virulentes. De même Kirchner (682) a observé quelques rares bâtonnets acido-résistants dans des cultures de deux filtrats tuberculeux ; le liquide filtré provenant de l'une d'entre elles a donné, après une incubation de dix-sept jours, un sédiment contenant un petit amas de formes bacillaires de Koch.

Ajoutons que Partearroyo (708) admet que le filtrat des Bacilles tuberculeux peut recultiver.

Enfin tout récemment Valtis et Saenz (747 *bis*) ont réussi à régénérer des Bacilles de Koch à partir du filtrat d'un voile récemment isolé d'une lésion tibio-tarsienne humaine; ce produit avait été ensemencé sur un substratum de PH 7,8, obtenu en ajoutant au milieu à l'œuf de Besredka 5 % de sérum frais de lapin et 5 % de globules rouges de bœuf sans albumine.

Pouvoir pathogène des formes filtrables.

Le pouvoir pathogène des filtrats de produits tuberculeux est généralement admis aujourd'hui.

Les expériences positives ont été réalisées le plus souvent avec des cultures de races humaine ou bovine et avec des productions pathologiques recueillies chez l'espèce humaine. Il convient d'ajouter que les autres races du parasite présentent aussi des formes filtrables: Lesbouyriès et Verge (686) ont montré le pouvoir infectant des filtrats d'organes tuberculeux du chien; Franz De Potter (648), puis notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (622) ont fait la même constatation, en s'adressant à des cultures de tuberculose aviaire.

Le pouvoir pathogène des filtrats tuberculeux a été mis en évidence en introduisant les liquides filtrés à étudier dans l'organisme d'animaux réceptifs. Le cobaye a été le plus souvent utilisé. Quand

il s'est agi de souches aviaires, il a fallu faire appel à la poule et au pigeon. Notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (616, 617, 622) ont insisté sur la réceptivité des animaux jeunes et particulièrement des nouveau-nés.

Dans la plupart des cas, les produits à étudier ont été introduits directement dans l'organisme des animaux d'expérience. Cependant certains auteurs ont aussi utilisé avec succès une technique plus compliquée, la *transmission transplacentaire*, préconisée tout d'abord par Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (640) et réalisée peu de temps après à Lyon par notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (615, 618); cette méthode consiste à inoculer le filtrat de produits tuberculeux à une femelle pleine et à rechercher le virus tuberculeux chez les fœtus qui en naissent; les résultats positifs obtenus présentent un très grand intérêt en pathologie générale, car ils ont bouleversé nos connaissances sur l'hérédité de la tuberculose.

Les filtrats ont été introduits dans l'organisme réceptif par des voies diverses, les plus employées ont été la voie sous-cutanée préconisée par Fontès (662, 663) et la voie péritonéale utilisée tout d'abord par Durand et Vaudremer (657). Récemment, Mlle Togounoff (731), puis Popper et Raileanu (711) ont obtenu des résultats positifs, en réalisant des inoculations intracardiaques. Mlle Togounoff a également infecté l'animal, en introduisant des filtrats dans la chambre antérieure de l'œil; Popper et

Raileanu se sont aussi adressés à la voie digestive, mais notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (621) considèrent cette voie comme infidèle.

La nature tuberculeuse de l'affection provoquée chez l'animal inoculé peut être prouvée de diverses manières.

Il est très rare que l'affection, sur les symptômes de laquelle a insisté l'Ecole lyonnaise, se traduise par des lésions anatomiques ou histologiques évidentes, en sorte que l'examen anatomo-pathologique rend le plus souvent très peu de services.

Toutefois, dans certains organes en apparence sains, on peut souvent mettre en évidence diverses formes du parasite de la tuberculose et en particulier des Bacilles de Koch. Le premier passage ne permet pas toujours de déceler des bâtonnets acido-résistants; dans ces cas, les organes du premier animal inoculés à un animal neuf peuvent provoquer chez ce dernier une affection à Bacilles de Koch; sinon il y aura lieu de recourir à un troisième passage et ainsi de suite.

Dans certains cas, la nature tuberculeuse d'affections sans altérations, dues aux éléments filtrables, peut être reconnue par la réaction à la tuberculine (allergie tuberculinique); le fait a été démontré à Lyon même par notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufourt (616, 617).

Enfin l'épreuve du phénomène de Koch cutané a permis à plusieurs auteurs de prouver la na-

ture tuberculeuse de certains produits filtrés. On sait en quoi consiste le phénomène en question : si on inocule des Bacilles de Koch sous la peau d'un cobaye tuberculisé au même point quatre à six semaines auparavant, il apparaît au point de réinoculation une zone de nécrose, qui s'élimine et fait place à une ulcération plate, guérissant sans que les ganglions voisins soient infectés. R. Debré, Lelong et H. Bonnet (645) ont montré qu'il en est de même, lorsqu'on inocule à vingt-cinq jours d'intervalle des cultures filtrées de Bacilles de Koch. Jean Van Beneden (749) a fait la même constatation en utilisant des filtrats de produits pathologiques divers; enfin Valtis, Saenz et de Sanctis Monaldi (748) ont obtenu un phénomène de Koch cutané typique, en inoculant des animaux successivement avec des Bacilles de Koch, puis avec des filtrats soit de cultures de bâtonnets acido-résistants, soit de produits tuberculeux provenant de cobayes infectés expérimentalement.

Rappelons que certains auteurs se sont contentés de constater, chez des animaux inoculés avec des produits non filtrés, une affection dont l'allure rappelle celle provoquée par les éléments filtrables, pour affirmer la présence de ces formes dans les produits étudiés.

Les diverses épreuves que nous venons d'énumérer ont permis de constater l'existence de formes filtrables du parasite de la tuberculose dans les cultures sur milieux artificiels et aussi dans beaucoup de lésions et de produits pathologiques.

Pouvoir pathogène des filtrats de cultures

La présence de formes filtrables dans les cultures de *Mycobacterium tuberculosis* a été bien établie par le pouvoir pathogène des filtrats de colonies.

Valtis (738), puis notre maître M. le professeur F. Arloing et ses collaborateurs MM. Dufourt et Malartre (624), ayant inoculé à des cobayes des filtrats de cultures de tuberculose humaine et bovine sur milieux solides et sur bouillon glycérimé, ont provoqué chez ces animaux des altérations minimales avec de rares Bacilles de Koch. F. De Potter (648), puis notre maître M. le professeur Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (622) ont fait des constatations analogues chez des volatiles, qui avaient reçu des Bacilles aviaires filtrés provenant de colonies développées sur bouillon glycérimé. Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny (746) ont pu tuberculiser le cobaye avec des filtrats de cultures sur milieu synthétique de Sauton. La même épreuve a permis à Mlle Togounoff (730) de révéler des formes filtrables dans des colonies de Bacilles de Koch très virulents ou peu virulents, développées sur bouillon glycérimé, bouillon sans glycérine, bouillon de pomme de terre. Titu Vasiliu et Gh. Irimoiu (753) ont inoculé avec succès des filtrats de cultures récentes sur Petroff, semencées avec des crachats tuberculeux et avec des lésions de cobayes infectés avec du lymphogranulomatome humain. Ces recherches ont été confirmées par C. Verdina (759) et par Vascellari (752).

Au cours de leur expérience princeps de transmission transplacentaire, Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (640) ont montré l'existence de formes filtrables dans une culture en voile de tuberculose bovine âgée de vingt jours. I. Nasso (700) a fait des constatations analogues.

Par l'épreuve du phénomène de Koch cutané, R. Debré, Lelong et H. Bonnet (645) ont montré la présence d'éléments microplasmiques dans une colonie de Bacilles tuberculeux humains,ensemencée depuis vingt et un jours sur bouillon glycérimé. Ces résultats ont été confirmés par J. Van Beneden (749). En utilisant la même technique, Valtis, Saenz et de Sanctis Monaldi (748) ont révélé les mêmes formes dans une culture sur Sauton âgée de sept jours de la souche bovine Vallée.

Notre maître M. le professeur F. Arloing et ses collaborateurs (624) insistent sur le fait que tous les échantillons du parasite de la tuberculose ne donnent pas un filtrat actif; les souches entretenues depuis plusieurs années au laboratoire ne semblent pas contenir de formes filtrables, tandis que celles qui ont été récemment isolées, paraissent toujours donner des filtrats pathogènes. Il se peut aussi que les éléments microplasmiques existent en quantités variables suivant l'âge des colonies: Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny (746) admettent que pour les cultures sur milieu synthétique de Sauton, c'est dans les voiles âgés de six à huit jours que ces éléments sont le plus abondants.

**Pouvoir pathogène des filtrats provenant
d'individus tuberculeux**

Des expériences beaucoup plus nombreuses ont révélé la présence de formes filtrables du parasite de la tuberculose dans des productions pathologiques très diverses. Le pouvoir pathogène de produits ne contenant pas de Bacilles de Koch a été expliqué, suivant les auteurs, par la présence de bâtonnets non acido-résistants ou de formes granulaires gramophiles. Plusieurs savants admettent aujourd'hui que la virulence des matériaux en question est due à la présence d'éléments filtrables.

L'existence de formes microplasmiques dans le torrent circulatoire a été mise en évidence par divers auteurs. Bonciu et Ionesco (628) ont tuberculisé le cobaye avec des filtrats de sang recueilli chez des femmes dans un cas de granulie et dans un cas de tuberculose méningée. P. Armand-Dellile, Saenz et G. Bertrand (646) ont constaté de la même manière la présence d'éléments filtrables dans le sang prélevé pendant une période fébrile chez un enfant atteint de granulie, sept jours avant la mort. Valtis et Mlle Misiewicz (745) ont pu mettre en évidence les mêmes formes dans le sang de femmes atteintes de tuberculose pulmonaire apyrétique au deuxième jour de l'écoulement menstruel. Récemment Paul Rossi (720, 721) a tuberculisé le cobaye avec des filtrats de sang d'une vache tuberculeuse en état de gestation avancée, des prélèvements répétés lui ont

montré que la présence des éléments filtrables dans le sang circulant est intermittente.

Le fait que des foetus issus de mères inoculées avec des produits tuberculeux filtrés sont tuberculisés par voie transplacentaire implique, d'après Calmette (635), le passage des formes microplasmiques dans le torrent circulatoire: les résultats positifs, obtenus chez le cobaye par Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (640), puis par notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. Dufourt (615, 618), ont été depuis confirmés par plusieurs auteurs et notamment par Lydia Rabinowitsch-Kempner (713), V. de Bonis (629) et I. Nasso (700). Valtis et Saenz (747) ont pu réaliser la transmission transplacentaire chez l'espèce ovine.

Les formes filtrables ont été souvent rencontrées dans les lésions tuberculeuses du système lymphatique et c'est à l'aide du pus ganglionnaire caséux d'un cobaye tuberculisé expérimentalement que Fontès (662, 663) a réalisé l'expérience princeps démontrant l'existence d'éléments filtrables chez *Mycobacterium tuberculosis*. Ce pus, dilué dans de l'eau physiologique et filtré sur une bougie Berkefeld, fut inoculé à des cobayes et provoqua chez l'un d'eux une affection discrète avec un grand nombre de granulations de Much dans la rate. L'auteur broya une partie de cette rate et l'inocula sous la peau de deux cobayes neufs; l'un d'eux, mort au bout de cinq mois, présentait dans les ganglions inguinaux et dans le pöumon des foyers contenant de rares Bacilles de Koch.

Depuis, Valtis (737, 740) a pu prouver la présence d'éléments filtrables dans le pus d'un ganglion mésentérique caséux recueilli chez un singe mort de tuberculose et dans des ganglions trachéo-bronchiques riches en Bacilles de Koch d'un enfant ayant succombé à la même affection. De même, notre maître M. le professeur F. Arloing et ses collaborateurs MM. Thévenot, Dufourt et Malartre (615, 651, 616, 623, 624, 618, 625) ont obtenu des résultats positifs, en inoculant des filtrats de produits provenant de tuberculeux ganglionnaires infantiles (ganglions caséux et non caséifiés). Durand (654) a pu mettre en évidence des formes filtrables dans un extrait abacillaire de ganglions médiastinaux recueillis chez un adulte tuberculeux.

Durand et Vaudremer (657) ont inoculé avec succès des filtrats de pus d'abcès froids tuberculeux fermés. Ces résultats ont été confirmés par notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (651), et tout récemment par Sweany (728). Dino Vanucci (751) a rencontré des formes filtrables dans le pus d'une ostéo-arthrite du genou droit et d'un abcès de la hanche droite.

Au cours de leurs expériences de transmission transplacentaire du parasite de la tuberculose, Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (640) ont montré la présence d'éléments filtrables dans l'exsudat péritonéal expérimental du cobaye. Notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (620) ont tuberculisé le

même animal avec des filtrats du même liquide pathologique. Tout récemment, Sergent et Priboiano (727) ont mis en évidence des formes microplasmiques dans du liquide ascitique recueilli chez un malade atteint de cirrhose atrophique de Laënnec. Enfin, Lesbouyriès et Verge (686) ont pu révéler les mêmes éléments dans un liquide d'ascite tuberculeuse du chien.

La présence des formes filtrables dans les lésions tuberculeuses de la rate a été démontrée par Sweany (728). Valtis (741) a tuberculisé le cobaye avec le filtrat de la rate saine d'un lapin inoculé quatorze jours auparavant avec des Bacilles tuberculeux bovins.

La recherche des éléments microplasmiques dans les manifestations de la tuberculose urinaire a donné lieu aux travaux de P. Nélis (702); cet auteur a inoculé avec succès au cobaye le filtrat de deux échantillons d'urines bacillifères.

En ce qui concerne la tuberculose du système nerveux, notre maître M. le professeur F. Arloing, en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (614, 616, 618) a montré la présence de formes filtrables dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de méningite tuberculeuse. Les mêmes savants ont aussi constaté l'existence de ces éléments dans une gomme tuberculeuse du cerveau.

Les formes filtrables du parasite de la tuberculose ont souvent été mises en évidence dans les épanchements pleuraux d'origine tuberculeuse. Notre maître M. le professeur F. Arloing en collabo-

ration avec M. le professeur agrégé Dufourt (651) a pu tuberculiser le cobaye avec du liquide filtré d'un pyopneumothorax prélevé chez un enfant. Veber (758) a confirmé ces données, en utilisant un produit de même provenance dépourvu de Bacilles de Koch. Durand et Charchansky (655) ont révélé des éléments microplasmiques dans un épanchement de pleurésie séro-fibrineuse. Le fait a été vérifié par Nasta (701), puis par Ionesco et Bonciu (677) et par Jean Van Beneden (749). Enfin Lesbouyriès et Verge (686) ont mis en évidence les mêmes formes dans le liquide pleural de chiens atteints de tuberculose de la plèvre.

Les lésions tuberculeuses du poumon peuvent aussi renfermer des éléments filtrables: notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufourt (614) ont mentionné le fait à propos d'altérations infantiles, notamment dans un cas de chancre d'inoculation pulmonaire et dans un cas de granulie. Fabry (658), puis Titu Vasiliu et Gh. Irimoïu (753) ont, eux aussi, constaté le pouvoir pathogène de filtrats de lésions tuberculeuses du poumon, prélevées chez l'espèce humaine.

L'expectoration des phtisiques représente un matériel d'étude fréquemment utilisé. Valtis (735) y a mis en évidence des formes filtrables, en procédant comme il suit: des crachats bacillifères ont été autolysés à l'étuve à 38° et l'autolysat centrifugé; le culot émulsionné dans de l'eau physiologique stérile a été filtré sur bougie Chamberland L2 et le

filtrat obtenu injecté à des cobayes à des doses variant entre 5 et 18 centimètres cubes ; ces animaux, morts entre le troisième et le quatrième mois, présentaient des ganglions tuméfiés et de petits foyers d'hépatisation pulmonaire avec de rares Bacilles de Koch. Ces recherches ont été confirmées par C. Verdina (759), par Mlle Togounoff (731), par Popper et Raileanu (711), par Cl. Floyd et M. H. Chase (661), par Cramarossa (644). Durand, Kourilsky et Benda (656) ont constaté de la même manière la présence d'éléments filtrables dans des expectorations ne contenant pas de Bacilles de Koch. L'existence de formes microplasmiques dans les crachats a encore été prouvée par l'épreuve de l'allergie tuberculinique temporaire (F. Arloing et Dufourt, 619) et par l'épreuve du phénomène de Koch cutané (J. Van Beneden, 749).

En ce qui concerne les altérations des téguments, rappelons que notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufourt (618) ont constaté la présence d'éléments filtrables dans une gomme tuberculeuse de la peau.

Paul Rossi (719) a mis en évidence des formes microplasmiques dans un lait de vache riche en globules de pus sécrété par une mamelle parsemée d'une infinité de petits foyers caséux. Gardenghi (664) a fait des constatations analogues.

Tout récemment Calmette, Couvelaire, Valtis, Lacomme et Saenz (636) croient avoir prouvé l'existence d'éléments filtrables dans le liquide amniotique d'un œuf extrait par hystérectomie chez une

femme atteinte de tuberculose pulmonaire. La conviction des auteurs est basée sur les faits suivants:

1° L'utérus ne présentait aucune lésion tuberculeuse;

2° Le liquide ne contenait pas de Bacilles de Koch;

3° L'affection provoquée chez le cobaye par l'inoculation de ce produit a présenté l'allure de celle qui s'observe chez les animaux infectés avec les formes microplasmiques de *Mycobacterium tuberculosis*.

HYPOTHESES SUR LA MORPHOLOGIE DES FORMES FILTRABLES

Pendant longtemps, on a admis que les microorganismes filtrables étaient inaccessibles à nos instruments d'optique; des procédés très précis (photographie avec des radiations d'une longueur d'onde voisine de $30\text{ }\mu\mu$, surcoloration avec mordantage suivant la méthode de Borrel) ont permis à certains auteurs d'observer dans des produits contenant des ultravirus des granulations extrêmement petites. A notre connaissance, ces procédés n'ont pas été appliqués aux formes filtrables du parasite de la tuberculose; nous sommes donc réduits à des hypothèses au sujet de la morphologie de ces éléments.

Plusieurs observateurs, tels que Calmette et Val-

tis (637), C. Verdina (759), Vanucci (751), Cramarossa (644), examinant au microscope des filtrats de cultures et de produits tuberculeux, n'ont constaté aucun élément visible, même après centrifugation prolongée.

Quelques savants ont admis un aspect granulaire aux formes filtrables du parasite de la tuberculose. En se basant sur l'examen microscopique du culot de centrifugation du pus filtré, qui servit à son expérience princeps, Fontès (662, 663) a cru que les éléments de *Mycobacterium tuberculosis*, qui traversent les filtres, sont représentés par les granulations de Much. Nous avons montré que ces formations représentent probablement des corpuscules chromophiles libres; cette conception est donc peu probable. Vaudremer (756), persuadé de l'existence chez *Mycobacterium tuberculosis* de formes granulaires de tailles très diverses, suppose qu'il existe des granules suffisamment petits pour passer à travers les pores des bougies et être inaccessibles à nos moyens optiques. Durand (654) est lui aussi partisan de l'aspect granulaire des éléments filtrables de ce parasite. Nous verrons plus loin que la même conception a été appliquée aux formes microplasmiques de Bactéries (Lourens, 691; Burnet, 634) et de Spirochètes (Martin et Pettit, 696; Kermorgant, 681).

Dienes (650) est porté à supposer que les formes filtrables du parasite de la tuberculose se présentent sous l'aspect de granules et de bâtonnets non colorables par la fuchsine phéniquée; ces images lui ont été révélées par l'examen de préparations

d'une substance visqueuse douée de propriétés antigènes, mais présentant des caractères chimiques un peu différents de ceux des Bacilles de Koch; l'auteur a obtenu le produit en question à la suite de manipulations assez compliquées: des Bacilles tuberculeux émulsionnés ont été centrifugés et le liquide trouble apparu au-dessus du culot a été filtré sur bougie en terre d'infusoire ou papier filtre; le filtrat a laissé déposer la substance visqueuse, où Dienes admet l'existence d'éléments microplasmiques.

On sait que certaines méthodes détournées (passage à travers une membrane dont les pores ont un diamètre connu) ont permis de se faire une idée de la dimension relative des ultravirus. De telles recherches n'ont pas encore été faites, en ce qui concerne les formes filtrables du parasite de la tuberculose et nous ignorons tout des dimensions de ces éléments.

EVOLUTION

DES FORMES FILTRABLES

Dans les lignes qui vont suivre, nous aurons à examiner le développement des formes filtrables aux dépens des autres stades de *Mycobacterium tuberculosis*, la végétation du parasite sous sa forme filtrable et enfin le retour des éléments filtrables vers les formes visibles.

Développement des éléments filtrables à partir des autres formes

Vaudremer (754) a été conduit à rechercher tout d'abord les formes filtrables du parasite de la tuberculose dans ses cultures en bouillon de pomme de terre contenant beaucoup de filaments ramifiés; cet auteur pense donc que les formes géantes peuvent donner naissance à des éléments filtrables.

Hauduroy (668) a admis autrefois que les formes microplasmiques sont des dérivés du réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert. Cette conception doit être rapprochée de celle de M. C. Kahn et J.-C. Torrey (679, 680), qui veut que des éléments de taille très petite, au delà des limites de la visibilité puissent naître de leurs amas cyanophiles, que nous avons décrits dans un chapitre précédent. D'après notre maître M. le professeur Beauverie (626) Löhnis fait dériver du symplasme les éléments filtrables des Bactéries.

Les nombreux travaux, qui ont prouvé le pouvoir pathogène des filtrats de cultures de Bacilles de Koch, ont montré en même temps que la forme bacillaire acido-résistante est susceptible de donner naissance à des éléments microplasmiques.

On peut se demander comment les formes filtrables se développent à partir du Bacille de Koch. Ch. Nicolle admet que, chez les Bactéries et chez le bâtonnet qui nous occupe, cette transformation

résulte de divisions très nombreuses, donnant naissance à des éléments de plus en plus petits, dont certains arrivent à passer par les pores des filtres. Ce processus est douteux. En tous cas il n'est pas applicable aux formes filtrables qui, chez certaines Bactéries, apparaissent à la suite de la lyse des individus bacillaires sous l'action du Bactériophage. Chez ces espèces, Burnet (634) et Hauduroy (671) supposent que l'agent lytique fait éclater la cellule et libère des fragments de très petite taille dont certains peuvent traverser les bougies filtrantes. Chez *Mycobacterium tuberculosis*, aucun principe lytique ne semble intervenir lors de la libération des éléments filtrables, mais l'hypothèse de Burnet et d'Hauduroy mérite d'être comparée à l'opinion que se font Tsechnowitz et Karout (733) de la filtrabilité du parasite de la tuberculose. Ces auteurs ne croient pas à l'existence de formes filtrables, mais ils admettent que, dans certaines conditions, les Bacilles de Koch peuvent se dissocier en fragments vivants, dont les plus petits seraient capables de traverser les filtres et de régénérer de nouveaux bâtonnets. Vaudremer (757) croit pouvoir expliquer la libération des formes filtrables chez les Bactéries par des phénomènes d'ordre cytologique. L'auteur pense que chez ces végétaux il existe un moment où la substance nucléaire est diffuse dans le cytoplasme et qu'ensuite on assiste à l'organisation de grains chromatiques; entre l'état amorphe et la constitution granulaire de cette substance nucléaire, « un cycle se déroule, pendant lequel on

comprend qu'à un moment favorable une filtration... puisse avoir lieu ».

Quoiqu'il en soit, le développement des éléments filtrables à partir du Bacille de Koch peut être assez rapide dans les cas favorables et notamment dans l'organisme infecté; chez des lapins inoculés dans le péritoine avec des Bacilles bovins, Valtis (741) a pu déceler ces éléments dès le quatorzième jour.

La vie du parasite à l'état microplasmique

Les données que nous avons sur la vie du parasite de la tuberculose à l'état microplasmique sont très réduites.

Quand les conditions sont défavorables à la croissance, les formes filtrables peuvent subsister à l'état de vie ralentie pendant un temps assez long. C'est ainsi que Valtis (740) a remarqué que des filtrats de ganglions trachéobronchiques d'un enfant tuberculeux étaient virulents après avoir été maintenus pendant huit jours à la glacière. Notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufourt (619) ont complété ces recherches, en utilisant des filtrats de crachats tuberculeux et de pus d'abcès froid, qu'ils conservaient à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire dans des flacons bouchés; des inoculations faites à des cobayes de quinze en quinze jours leur ont montré que la virulence de ces filtrats peut subsister pendant quarante-trois jours. Il est intéressant de rapprocher de ces faits les observations

faites par d'Herelle et Hauduroy (675) sur le Bacille de Shiga: ces auteurs ont vu se développer des formes bacillaires, en cultivant des filtrats maintenus pendant dix ans à la température du laboratoire.

Quand les conditions sont favorables à la croissance du parasite, les éléments filtrables donnent naissance en peu de temps à des formes de plus grande taille. Cette évolution peut se faire en quarante-huit heures dans les cultures (Hauduroy et Vaudremer, 673) ou dans l'organisme de l'hôte (Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny, 746).

Retour des formes filtrables vers les autres formes

La présence d'éléments filtrables dans les produits tuberculeux a été souvent démontrée par la propriété qu'ont ces formes de régénérer des stades visibles.

Vaudremer (756) paraît admettre que les éléments filtrables des cultures en bouillon de pomme de terre peuvent engendrer des formes géantes semblables à celles qui leur ont donné naissance.

Le retour vers la forme bacillaire acido-résistante a été prouvé notamment par les expérimentateurs qui ont établi sur la présence de Bacilles de Koch la nature tuberculeuse des altérations provoquées par l'introduction d'éléments filtrables dans l'organisme d'animaux réceptifs. Cette évolution peut être très rapide: Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny

(746), inoculant dans le péritoine de cobayes des filtrats de cultures de souche bovine, ont pu, dès le deuxième jour, trouver des bâtonnets acido-résistants dans l'épiploon et les ganglions épiploïques.

On peut se demander si cette transformation est directe: la plupart des auteurs ne le croient pas. Hauduroy et Vaudremer (673), qui ont étudié des cultures de filtrats de colonies de Bacilles de Koch, admettent qu'il apparaît souvent, au bout de quarante-huit heures, des tractus cyanophiles de taille variable ainsi que de rares bâtonnets faiblement acido-résistants. Si nous tenons compte des idées que se fait Vaudremer (757) du cycle vital du parasite de la tuberculose, il nous est permis de supposer que, pour ces auteurs, les formes bacillaires ne sont pas les premières à se développer. Chez le microorganisme de la Thimothée, qui présente des affinités réelles avec *Mycobacterium tuberculosis*, Jelin (678) a constaté que, dans les cultures de formes filtrables, on trouve au bout de cinq à six jours des éléments granulaires et des bâtonnets non acido-résistants; au bout de deux semaines, il apparaîtrait des granules et des bacilles acido-résistants, que l'auteur fait dériver de ces stades dépourvus d'acido-résistance.

Des considérations précédentes, il ressort que les éléments filtrables sont capables de donner naissance à la forme bacillaire acido-résistante, mais il est difficile de savoir si cette transformation est directe ou si le parasite passe par un ou plusieurs stades intermédiaires.

VALEUR BIOLOGIQUE ET SYSTÉMATIQUE DES FORMES FILTRABLES

Les données, que nous venons d'exposer à propos de *Mycobacterium tuberculosis*, nous ont fourni certaines indications sur la valeur biologique des éléments filtrables; une revue des microorganismes présentant des formes analogues nous permettra d'étendre nos connaissances sur la question et de nous faire une idée de la valeur systématique des arthromicrobes.

Les microorganismes à formes filtrables

Depuis longtemps, on connaît des affections présentant tous les caractères des maladies infectieuses, sans que les méthodes microbiologiques aient permis de mettre en évidence aucun parasite. Comme le filtrat des produits infectieux est pathogène, on admet que les maladies en question ont pour agents des microorganismes extrêmement ténus et capables de traverser les filtres pendant toute leur évolution. Ces agents ont reçu le nom d'*ultravirus*; on ne leur connaît aucun stade analogue aux formes visibles du parasite de la tuberculose; c'est pourquoi nous ne les considérons pas comme comparables aux éléments filtrables de ce microorganisme.

D'Herelle (674) a considéré comme un être vivant son Bactériophage, agent filtrable doué de pro-

priétés lytiques vis-à-vis d'un certain nombre de Bactéries. Plusieurs auteurs pensent qu'il s'agit plutôt d'un phénomène héréditaire. Comme aucune forme visible n'a été décrite chez le Bactériophage, on ne peut pas le comparer aux éléments filtrables de *Mycobacterium tuberculosis*.

Pendant longtemps, on a admis l'existence, d'une part de maladies provoquées par des parasites visibles et ne traversant pas les filtres et, d'autre part d'affections causées par des virus passant à travers les pores des bougies pendant toute leur évolution. C'est pourquoi la découverte de formes filtrables chez des microorganismes visibles a été accueillie avec scepticisme. Toutefois on a décrit depuis longtemps des virus filtrables et visibles, dont nous devons dire quelques mots.

L'exemple le plus anciennement connu est le parasite de la péripneumonie des bovidés *Asterococcus mycoïdes* Borrel, Dujardin-Beaumetz, Jeantet et Jouan. On connaît depuis longtemps le pouvoir pathogène des filtrats de sérosité péripneumonique. En 1898, Nocard et Roux (705) sont parvenus à cultiver le virus par la méthode des sacs de colloïdion; au bout de quinze jours, les auteurs ont constaté un trouble dans le bouillonensemencé, qui contient à ce moment des granules visibles au microscope mais impossibles à colorer. Plus tard Dujardin-Beaumetz (652) réussit à obtenir à partir de sérosité péripneumonique filtrée des cultures *in vitro* dans du bouillon Martin additionné de 6 à 8% de sérum de bœuf. Enfin, nous avons vu que Borrel,

Dujardin-Beaumetz, Jeantet et Jouan (630) et plus récemment Øerskov (707) ont montré qu'il existe chez *Asterococcus mycoïdes* des formes visibles et colorables d'aspects très divers. Hauduroy (671) fait remarquer que les cultures de filtrats sont d'abord limpides et plus tard opalescentes; cet auteur admet qu'il y a au début « une phase invisible d'un microbe, qui va par la suite devenir visible ».

Le parasite de l'agalaxie contagieuse du mouton et de la chèvre paraît appartenir à la même catégorie; Bridré et Donatien (633) ont montré récemment que ce microbe, dont la filtrabilité était bien connue depuis les travaux de Celli et De Blasi (642), donne sur les milieux additionnés de sérum des colonies constituées par des éléments, qui affectent, après coloration par le Giemsa « la forme de Spirochètes, de Vibrions ou d'anneaux », mais qui paraissent représenter des groupements de « cocci réunis dans une gangue ».

Les formes filtrables chez les « Bacilles acido-résistants »

Parmi les protistes à formes filtrables, nous devons tout d'abord citer le microorganisme acido-résistant connu sous le nom de Bacille de la Thimothée. Nous avons en effet signalé que Jelin (678) a réussi à cultiver des filtrats de colonies de cette espèce et a vu se développer des granules et des bâtonnets cyanophiles avant l'apparition des bacilles acido-résistants.

H. Morin et Valtis (698) ont inoculé avec succès au rat blanc des filtrats de cultures de Bacilles de Johnne et ont ainsi prouvé l'existence d'éléments filtrables chez le parasite de l'entérite hypertrophifiante des Bovidés.

Ch. Nicolle (703) soupçonne l'existence de formes microplasmiques chez le parasite de la lèpre *Mycobacterium leprae* Hansen, du fait qu'aux premiers stades de cette affection, les Bacilles de Hansen sont exceptionnels dans les lésions d'érythème lépreux.

Les formes filtrables chez les *Corynebactéries*

Hauduroy (670) a montré la présence d'éléments filtrables chez le parasite de la diphtérie *Corynebacterium diphtheriae* Lehmann et Neumann. L'auteur a pu obtenir des colonies de Bacilles de Loeffler, en cultivant sur gélose lactosée tournesolée plusieurs échantillons de toxine diphtérique; au cours du développement, il apparaît d'abord des grains isolés « puis ces grains s'accolent deux par deux, forment des bacilles moniliformes et enfin de véritables bacilles, dont le protoplasma paraît homogène ».

Les formes filtrables chez les *Bactéries*

Dès 1907, Lourens (691) a signalé l'existence d'éléments microplasmiques chez *Bacterium suispestifer* Kruse; ce savant a pu reproduire les symp-

tômes de la peste porcine, en inoculant à des animaux des filtrats de produits pathologiques et de colonies de la Bactérie en question. La culture des lésions ainsi provoquées a fourni des colonies de *B. suispestifer* à l'état pur; l'auteur a pu aussi obtenir le développement du même microorganisme, en cultivant des filtrats de cultures sur bouillon et sur agar. Ces résultats ont été contestés et plusieurs auteurs ont admis que *B. suispestifer* n'a rien à voir avec la peste porcine, dont l'agent serait un ultravirus. Dans son livre récent Hauduroy (671) est porté à admettre que les éléments filtrables et les formes bacillaires mis en évidence dans cette affection appartiennent au même microorganisme.

La découverte du Bactériophage a permis de déceler la présence de formes filtrables chez diverses espèces du groupe de *Bacterium coli*. Hauduroy (667) a constaté que, si on soumet des Bacilles dysentériques à la lyse par cet agent et qu'on filtre le liquide obtenu, il apparaît au bout de quelque temps de nouvelles colonies; l'auteur admet que ces cultures secondaires résultent du développement d'éléments filtrables. Par la même méthode, Hauduroy (671) a pu aussi mettre en évidence des formes microplasmiques chez le Bacille typhique et chez les Bacilles paratyphiques. Ce savant a également pu montrer, par des cultures directes de filtrats, la présence d'éléments filtrables chez des Bacilles d'Eberth provenant d'une eau de puits et de selles de convalescents de fièvre typhoïde.

Dans le genre *Pasteurella*, Burnet (634) a montré

l'existence de formes filtrables chez *P. pestis* Kitasato et Yersin, parasite de la peste; cet auteur a obtenu des lésions mortelles avec Bacilles de Yersin, en inoculant à des animaux des filtrats d'organes de rongeurs infectés avec ce microorganisme.

La question des éléments microplasmiques des espèces du genre *Proteus* est liée à la question de l'étiologie du typhus exanthématique. On sait que cette affection est transmise par les poux. Or, on trouve dans les organes des insectes infectés, mais non chez les typhiques, un microorganisme incultivable et non filtrable, *Rickettsia Prowazeki* de Rocha-Lima. D'autre part, une race particulière de *Proteus*, le *Proteus* X₁₉, peut être isolée constamment du sang et des urines des malades atteints de typhus exanthématique; cette race est agglutinée spécifiquement par le sérum des typhiques. D'après Hauduroy (671), Mlle Feigjin a pu, grâce à un Bactériophage actif, obtenir des formes filtrables de *Proteus* X₁₉. Hauduroy a confirmé le fait et est arrivé, en cultivant ces éléments, à reproduire la forme bactérienne primitive. Fr. Breinl (631) suppose que les formes filtrables de *Proteus* X₁₉ ne sont pas étrangères aux manifestations du typhus exanthématique. Hauduroy ajoute que Mlle Feigjin, inoculant ces formes filtrables à des poux quelle nourrissait sur elle-même, a été prise de malaises vers le septième jour. Dix jours après l'inoculation, le contenu intestinal des insectes ne renfermait pas d'éléments visibles, mais a donné des cultures de *Proteus* X₁₉; les intestins de dix poux inoculés à un cobaye ont

provoqué chez cet animal, au bout de douze jours, une élévation de température à 40°; des inoculations en série à des cobayes, faites avec le cerveau de ce dernier, ont provoqué une affection ayant l'allure du typhus exanthématique. Mlle Feigjin aurait aussi, dans un cas, obtenu une souche de *Proteus* à partir de formes *Rickettsia* recueillies dans un intestin de pou. Il semble donc nettement établi que le *Proteus* X₁₉ possède des formes filtrables. Il est par contre difficile de se rendre compte des relations entre les stades *Proteus* et *Rickettsia*.

Dans la famille des Spirillacées, notons que chez *Vibrio cholerae* Flügge (= comma Koch), parasite du choléra, Hauduroy (671) a mis en évidence des éléments microplasmiques, en utilisant un Bactériophage anticholérique fourni par d'Herelle.

Dans la famille des Coccacées, nous signalerons d'abord que la même technique a permis à Hauduroy (671) de reconnaître l'existence de formes filtrables chez le Staphylocoque et l'Entérocoque.

Mais c'est surtout chez le Streptocoque que les éléments microplasmiques ont été étudiés. Des colonies ont été obtenues à partir de cultures filtrées de Streptocoques de diverses races et de filtrats de sécrétions pharyngées prélevées chez des scarlatineux par Ramsine (715), Raschkowska (716), Hauduroy et Lesbre (672), Ach. Urbain (734). Sédallian et Mlle Gaumond (725), puis Urbain ont inoculé avec succès à la souris des filtrats de cultures du

même microorganisme. Nous avons signalé que Ramsine ainsi que Hauduroy et Lesbre pensent qu'au cours du développement des éléments filtrables, il apparaît une formation réticulée non gramophile.

Telles sont les Bactéries chez lesquelles des formes microplasmiques ont été signalées. Nous devons ajouter que de nombreux auteurs ont publié des mémoires niant l'existence de ces éléments. Comme pour le parasite de la tuberculose, il y a des partisans convaincus et des adversaires acharnés de l'existence des formes filtrables chez la plupart des espèces citées.

Les Champignons à formes filtrables

Certains auteurs ont signalé des formes filtrables chez des Champignons vrais: Nannizzi (699) rappelle que dès 1910 Mori a signalé la transformation chez le cobaye d'un Hyphomycète du genre *Monilia* en formes invisibles, incultivables, filtrables, mais pathogènes pour l'animal. Dans le même ordre d'idées, Nannizzi suppose que les Gymnoascées parasites des animaux supérieurs peuvent présenter des endospores de très petite taille qui, pénétrant dans la circulation, produiraient les syndromes diffus connus sous les noms de trichophytides, microsporides, favides.

Les Levures ascosporées et notamment *Cryptococcus (Torula) colliculosus* (Hartmann) présentent des éléments de tailles très variables et seraient

capables, d'après le même auteur, de prendre une forme microthallique à la limite de la visibilité.

En partant de produits prélevés chez des porcs atteints de hog-cholera, Lewis (690) a cultivé un microorganisme, auquel il a donné le nom de *Schizosaccharomyces filtrans*. Ce Schizosaccharomycète présenterait des formes filtrables; des filtrats d'émulsions de cultures donneraient naissance après une croissance lente à des colonies de Levures.

Petzetakis et Papadopoulo (710) ont isolé d'un cas de splénomégalie un Champignon à formes filtrables; une culture sur bouillon âgée de sept jours filtrée sur bougie Chamberland L3 a donné naissance vers le huitième jour à des filaments mycéliens. Les auteurs n'indiquent pas à quel groupe de Champignons appartient leur espèce, qui est constituée par des hyphes non cloisonnées de 6 à 10 μ de long et de 2 à 3 μ de large, donnant en culture sur Sabouraud des conidies et presque en même temps des chlamydospores isolées, terminales ou intercalaires, en forme de fuseaux.

L'exposé ci-dessus laisse planer quelques doutes quant à la réalité de l'existence de formes filtrables chez les Champignons vrais.

Les formes filtrables chez les Spirochètes

L'étude des formes filtrables des Spirochètes remonte à l'année 1905. C'est au mois de décembre de cette année que Novy et Knapp (706) ont présenté au Congrès de l'Association des Bactériolo-

gistes américains leurs travaux sur la filtrabilité de *Spirochaeta recurrentis* Lebert (= *Obermayeri* Cohn), agent de la fièvre récurrente cosmopolite à poux; ces savants ont inoculé à des rats sains des filtrats de sang citraté, contenant des Spirochètes, prélevé chez des rats infectés expérimentalement; ils ont réussi ainsi à reproduire une fièvre récurrente avec présence de Spirochètes. Breinl et Kinghorn (632) ont confirmé ces résultats, en ce qui concerne *Sp. recurrentis* var. *Duttoni* Novy et Knapp, agent de la fièvre récurrente africaine à tiques.

D'après L. Martin et Pettit (696), des éléments filtrables ont été révélés chez l'agent de la spirochètose ictéro-hémorragique par les savants japonais Inada et Ido, qui ont découvert ce parasite et lui ont imposé le nom de *Spirochaeta ictero-haemorrhagiae*. Avec des filtrats de produits pathologiques, ces auteurs ont pu reproduire chez le cobaye l'ictère caractéristique de l'affection. Ces expériences ont été confirmées par L. Martin et Pettit.

Récemment Yves Kermorgant (681) a montré que l'agent des oreillons est un Spirochète, qu'il est possible de cultiver, en symbiose avec une Bactérie spéciale, sur un milieu à base de sérum de lapin ou de cheval. L'auteur a obtenu des colonies de Spirochètes, en cultivant le filtrat de cultures mixtes Spirochètes-Bactéries en présence de la Bactérie symbiote.

Salimbeni, Y. Kermorgant et R. Garcin (723) admettent l'existence de formes filtrables chez *Sp. morsus muris* Futaki, qui est le plus souvent con-

sidéré comme l'agent du sodoku; ces savants ont montré en effet que les filtrats de pulpe splénique de souris infectées expérimentalement peuvent reproduire la maladie chez des animaux neufs.

Wolbach et Binger (761) ont nommé *Spirochaete elusa* une espèce saprophyte, qui donne naissance à des formes microplasmiques cultivables sur gélose au bouillon de foin. De même Achmad Mochtar (697) a obtenu des colonies de Leptospires à partir de filtrats de cultures mixtes d'un autre Spirochète des eaux *Leptospira pseudo-icterogenes* Zuelzer et de *Bacterium aeruginosum* (Bacille pyocyanique).

Les avis sont partagés au sujet de la morphologie des éléments filtrables des Spirochètes. Wolbach et Binger (761) et Achmad Mochtar (697), en ce qui concerne les espèces saprophytes, Novy et Knapp (706), puis Breinl et Kinghorn (632), au cours de leurs recherches sur les parasites des fièvres récurrentes, ont admis que les individus ondulés sont capables, grâce à leurs mouvements rapides, de traverser les filtres. Mais comme Ch. Nicolle, Blaizot et Conseil (704) ont montré que dans l'organisme du pou *Sp. recurrentis* présente un stade invisible, on tend à admettre que c'est plutôt sous leurs formes invisibles que les parasites des fièvres récurrentes sont filtrables.

En ce qui concerne les Spirochètes de la fièvre ictéro-hémorragique et des oreillons, L. Martin et Pettit (696) ainsi que Kermorgant (681) pensent que les formes filtrables correspondent aux éléments globoïdes, qu'on observe dans les cultures.

Nous ajouterons que des sphérules analogues ont été observées chez *Treponema pallidum* Schaudinn par Levaditi, Mlle R. Schœn et Sanchis Bayari (689) dans des ganglions de lapins syphilitisés expérimentalement greffés pendant quelque temps sous le scrotum d'animaux neufs. Toutefois comme les filtrats de chancre ou de ganglions virulents se sont montrés inactifs, les auteurs n'osent pas affirmer que ces formes soient filtrables.

Les Protozoaires à formes filtrables

Depuis longtemps, certains auteurs avaient signalé des stades filtrables chez plusieurs Flagellés. Comme ces recherches avaient été infirmées, la question des formes microplasmiques des Trypanosomes semblait résolue par la négative, quand, récemment, Ugo Reitani (717) a publié ses recherches sur *Trypanosoma marocanum* Sergent, Lhéritier et Bellevall, espèce pathogène pour le cobaye. Cet auteur a constaté que le filtrat d'organes de ces rongeurs en pleine période d'infection sanguine a provoqué chez deux animaux neufs une maladie bien caractérisée avec Trypanosomes dans le torrent circulatoire. L'auteur admet donc l'existence chez ces Protozoaires d'éléments filtrables de très petite taille.

Sans insister sur les Chlamydozoaires, dont la signification est encore mal connue, nous devons dire un mot de la conception de Levaditi, Nicolau et Mlle Schœn (688), qui fait du parasite de la rage

une Microsporidie à formes filtrables. Les auteurs se basent sur les analogies entre ce virus et l'agent de l'encéphalite épizootique du lapin, qu'ils font rentrer dans le même groupe de Protozoaires sous le nom d'*Encephalitozoon cuniculi*. Manouélian et Viala (693) ont donc cru pouvoir attribuer au parasite de la rage le nom de *Encephalitozoon rabiei*, auquel Levaditi et ses collaborateurs préfèrent celui de *Glugea lyssae*. Pour ces savants, le cycle n'est complet que dans le cas du virus des rues, caractérisé par la présence fréquente à l'intérieur de cellules nerveuses de *corps de Negri* de tailles très variables (1 à 25 μ) ; le germe rabique invisible et filtrable est l'équivalent de l'élément végétatif microsporidien, le corps de Negri représente un corps reproducteur ; chacune des plages colorées qu'on aperçoit à l'intérieur des corps de Negri correspond à un pansporoblaste formé, comme dans le groupe des Polysporogènes de Dœfleïn, d'un grand nombre de spores si petites, qu'elles ne peuvent pas être distinguées les unes des autres. Le parasite de la rage serait donc un Protozoaire présentant des formes visibles (corps de Negri) et des formes filtrables.

Récemment Manouélian et Viala (694) ont reconnu dans les cellules nerveuses de jeunes chiens, atteints d'encéphalomyélite, des formations rappelant certains stades d'*Encephalitozoon cuniculi*. Ces corpuscules peuvent atteindre jusqu'à 2 μ de longueur, mais il en existe de plus petits jusqu'aux individus tout à fait minuscules à la limite de la visibilité, permettant d'expliquer la filtrabilité du

parasite. Les auteurs nomment ce microorganisme *Encephalitozoon Negrii*.

Signification biologique des formes filtrables

Nous avons exposé les expériences qui ont conduit un grand nombre d'auteurs à admettre l'existence d'éléments filtrables chez le parasite de la tuberculose. Nous devons ajouter ici que plusieurs savants ne croient pas que ces résultats autorisent cette conclusion.

C'est ainsi que Heymans (676), introduisant dans le péritoine d'animaux des Bactéries pathogènes enfermées dans des sacs de roseau obturés aux deux extrémités par des couches de collodion d'épaisseurs variables, a toujours constaté qu'au bout d'un certain temps les microorganismes se retrouvent dans le milieu extérieur. Il en conclut que, *in vivo* comme *in vitro*, les Bactéries passent à travers les pores des filtres, en s'étirant de manière à prendre un diamètre ultra-microscopique.

Tsechnowitzer et Karout (732), puis Lange et Clauberg (685), qui ont inoculé avec succès des filtrats tuberculeux, pensent que les lésions de leurs animaux sont provoquées non pas par des éléments microplasmiques, mais par des fragments régénérateurs du Bacille de Koch assez petits pour traverser les filtres. Nous ne voyons pas bien pourquoi les fragments bacillaires de ces auteurs ne peuvent pas représenter des formes filtrables.

Il est des auteurs qui, comme Dessy (649), Ha-

babou Sala (666), Marino et Riccardi (695), Petragnani (709), Schiavo (724 *bis*), Tagliabue (729), Van Lee (750), Bruno Lange (684) et jusqu'à un certain point Rizzi (718), pensent qu'on ne peut observer ni altérations pathologiques, ni Bacilles de Koch chez des animaux inoculés avec des filtrats de produits tuberculeux et que les expériences des auteurs, qui admettent l'existence d'éléments filtrables, ont été réalisées avec des filtres défectueux.

Enfin Cooper et Petroff (643) en Amérique, Selter et Blumenberg (726) en Allemagne admettent que les bacilles acido-résistants qu'on retrouve dans l'organisme (ganglions lymphatiques) des animaux inoculés avec les produits tuberculeux filtrés ne dérivent pas d'éléments contenus dans le filtrat, mais sont l'indice d'une tuberculose spontanée, ou bien représentent des microorganismes acido-résistants différents de *Mycobacterium tuberculosis*. Les recherches récentes de Sanctis Monaldi (724) ne paraissent pas donner raison à ces auteurs.

Si les résultats de cultures de filtrats tuberculeux sont peut-être discutables, les inoculations faites avec toutes les précautions nécessaires ont donné si souvent des résultats positifs, qu'il est difficile de ne pas admettre l'existence chez *Mycobacterium tuberculosis* de formes capables de traverser les filtres.

Quel est le rôle des éléments filtrables dans le cycle vital du parasite ?

Ch. Nicolle (703) paraît leur attribuer la même

signification qu'aux formes bacillaires, puisqu'il suppose qu'ils naissent à la suite d'une division très active des cellules bactériennes; cette interprétation est peu probable; nous avons vu qu'elle ne peut pas s'appliquer aux espèces dont les formes filtrables naissent au cours de la lyse par le Bactériophage; en ce qui concerne le parasite de la tuberculose, nous n'avons pas connaissance de l'existence de bâtonnets de taille indéfiniment décroissante.

D'après Fontès (662, 663) et Vaudremer (756), les éléments microplasmiques représentent des sphérules de même nature que les granules libres visibles et que les granulations protoplasmiques des formes bacillaires et des formes géantes. Ces auteurs admettent aux éléments granulaires un rôle reproducteur; ils considèrent aussi les formes filtrables comme reproductrices. Nous ne croyons pas que les éléments microplasmiques représentent des granulations de Much de petite taille, puisque la plupart de ces dernières ne sont probablement pas des formations vivantes; le pouvoir régénérateur des formes filtrables, joint à leur propriété de subsister pendant un certain temps à l'état de vie ralentie, nous incite à les considérer comme des éléments reproducteurs; nous aurons d'ailleurs à revenir sur cette conception.

Valeur systématique des formes filtrables

Des éléments filtrables ont été signalés chez des êtres très divers appartenant au règne végétal et

au règne animal, chez des Champignons vrais, chez des Bactéries, chez des Spirochètes, chez des Flagellés, chez des Microsporidies. La présence de formes filtrables est donc un caractère commun à un grand nombre d'organismes inférieurs. Comme nous avons très peu de données sur leur morphologie, leur valeur systématique est faible.

Notons toutefois que la présence de ces éléments tend à rapprocher le parasite de la tuberculose de microorganismes auxquels nous avons déjà reconnu un certain nombre de caractères communs et parmi ceux-ci nous citerons tout d'abord les espèces connues sous le nom de Bacilles acido-résistants, Bacille de la Thimothée, Bacille de Johne, puis le parasite de la diphtérie parmi les Corynebactéries. Les données que nous possédons sur les formes filtrables des Champignons vrais sont encore trop incertaines, pour qu'on puisse les invoquer en faveur d'un rapprochement entre *Mycobacterium tuberculosis* et ces Thallophytes.

DEUXIÈME PARTIE

REPRODUCTION DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié toutes les formes rapportées au parasite de la tuberculose ; nous avons vu que certaines d'entre elles ont été considérées comme reproductrices ; nous allons maintenant donner une vue d'ensemble des divers modes de reproduction décrits chez *Mycobacterium tuberculosis*.

Mais avant d'aborder cette question, nous devons nous demander quelle est ou quelles sont les formes qui représentent l'appareil végétatif du parasite. Comme nous avons montré que les formes bacillaires paraissent être celles sous lesquelles végète le plus souvent *Mycobacterium tuberculosis*, il semble logique d'admettre que ces formes sont les éléments végétatifs les plus fréquents du parasite. Nous ajouterons que les formes géantes appartiennent elles aussi à l'appareil végétatif.

La reproduction du parasite de la tuberculose est très mal connue. Si nous croyons devoir lui consacrer ces quelques pages, c'est que la systématique des végétaux inférieurs est en grande partie basée sur la disposition des appareils reproducteurs ; nous ne pouvons donc passer cette question sous silence.

Deux modes de reproduction ont été signalés chez *Mycobacterium tuberculosis* : une reproduction par multiplication végétative et une reproduction par organes reproducteurs. L'étude de chacun de ces processus fera l'objet d'un chapitre. Nous rechercherons ensuite s'il est possible, dans l'état actuel de la science, d'établir le cycle vital du parasite de la tuberculose.

CHAPITRE X

LA REPRODUCTION PAR MULTIPLICATION VÉGÉTATIVE

Plusieurs formes du parasite de la tuberculose ont été considérées comme capables de se reproduire par division ou par bourgeonnement ; quelques auteurs paraissent admettre que certains de ces processus peuvent engendrer aux dépens de formes de grande taille des éléments plus simples. La division scissipare des Bacilles de Koch est le seul mode de multiplication végétative bien connu chez *Mycobacterium tuberculosis*.

MULTIPLICATION PAR DIVISION

La reproduction par division a été signalée chez le Bacille de Koch, chez les formes granulaires et chez les formes géantes.

Division du Bacille de Koch

La forme bacillaire acido-résistante du parasite de la tuberculose est capable de se diviser par scissiparité. Ce mode de reproduction a été nettement mis en évidence par l'observation de colonies en goutte pendante. Fontès (767) et Kirchensteins (772) prétendent avoir observé sur des préparations fixées et colorées avec les méthodes nucléaires des phénomènes cytologiques en rapport avec cette division.

**Processus externe de la division
du Bacille de Koch**

Il existe peut-être plusieurs modes de division du Bacille de Koch.

M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (769, 770) disent avoir observé, dans des cultures réalisées à partir d'un seul bâtonnet, des individus qui se sont segmentés en quatre éléments coccoïdes; après quelques jours d'étuve, les bacilles en question ont présenté des zones sombres, puis, de la vingt-quatrième à la soixante-douzième heure, il est apparu des lignes de clivage, indépendantes de ces dernières; enfin, les cellules-filles se sont séparées et sont devenues libres.

Toutefois, le processus le plus fréquent paraît être la division du bacille-mère en deux bâtonnets. C'est ce processus qu'ont observé en goutte pen-

dante Ledoux-Lebard (774) et Hugo Miche (779).

A la suite d'examens de préparations fixées et colorées, Fontès (767) a cru pouvoir admettre que la division du Bacille de Koch se fait longitudinalement.

Cependant, plusieurs années auparavant, Ledoux-Lebard avait fait en goutte pendant des constatations bien différentes: « Le filament (lisez le bacille), dit-il, se sépare en son milieu en une moitié supérieure et en une moitié inférieure. Tandis que les deux moitiés s'accroissent à leur extrémité, l'inférieure s'allonge par croissance directe, en se plaçant à côté de la supérieure, qui est ainsi rejetée sur le côté comme une branche latérale ». Il est curieux de constater que l'auteur n'interprète pas ce processus comme une division, mais, ainsi que nous l'avons vu plus haut, comme l'apparition d'une ramification fausse.

Hugo Miche semble avoir observé des aspects analogues dans ses cultures en gouttes pendantes sur bouillon peptoné glycérimé. Comme on peut s'en rendre compte sur une de ses figures montrant quatre stades dessinés à vingt-quatre heures d'intervalle (Figure 51), cet auteur a constaté que « le bâtonnet primitivement droit présente bientôt une double courbure en baïonnette, qu'il est d'ailleurs possible d'observer fréquemment. En d, on peut voir que les extrémités en contact des bacilles-filles, nés par division du bâtonnet-mère, sont recourbées l'une contre l'autre en sens inverse ».

H. Miche n'a pas pu observer au delà de ce stade

la division du Bacille de Koch, mais, comme il a constaté que le commencement de ce processus s'effectue le plus souvent de la même manière chez un « acido-résistant » non pathogène, qu'il nomme « Harnbacillus », il suppose que la suite de l'évolution est la même chez *Mycobacterium tuberculosis*; il admet donc que les deux bâtonnets s'accroissent l'un et l'autre par l'extrémité nouvellement constituée et glissent l'un contre l'autre, comme on peut l'observer en c et d sur la figure 52, en donnant



FIG. 51.

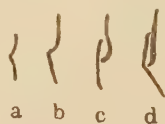


FIG. 52.



FIG. 53.

FIG. 51.— Quatre stades de la division scissipare d'un Bacille de Koch dessinés vitalement à 24 heures d'intervalle (d'après H. Mische).

FIG. 52. — Quatre stades de la division scissipare chez le « Harnbacillus » dessinés vitalement; entre a et b de même qu'entre c et d, il s'est écoulé 7 heures et demie; entre les stades b et c, il s'est écoulé 15 heures et demie (d'après H. Mische).

FIG. 53. — Deux stades de la formation d'une colonie de Bacilles de Koch dessinés vitalement à 24 heures d'intervalle (d'après H. Mische).

un aspect analogue à ceux que Ledoux-Lebard interprétait comme des ramifications fausses. Ajoutons que le savant allemand, observant l'évolution d'une colonie formée de trois Bacilles de Koch presque en ligne droite, a remarqué au bout de vingt-quatre heures qu'un des individus terminaux peut se prolonger médialement contre le bâtonnet du

milieu, tout en restant pressé contre lui (Voir figure 53). Ainsi apparaissent encore des images simulantes de fausses ramifications.

Hugo Miehe admet que, lorsque la division est active, il apparaît des bâtonnets courts ayant tendance à prendre un aspect coccoïde. Ch. Nicolle (780) s'est basé sur ce fait pour expliquer la naissance des éléments filtrables ; il suppose que lorsque les conditions sont favorables, certains microorganismes peuvent se multiplier si rapidement que, à peine individualisés, les stades les plus jeunes entrent en division ; il apparaîtrait ainsi des formes de plus en plus petites, qui finissent par devenir invisibles.

Le Bacille de Koch présente donc la faculté de se diviser transversalement en deux moitiés égales ; il peut se multiplier suivant le mode scissipare.

D'après Ledoux-Lebard (774), le processus de multiplication est tout à fait analogue chez les parasites de la tuberculose aviaire et de la tuberculose humaine. La même observation peut être faite, suivant le même auteur (773, 775), à propos du « Bacille de la tuberculose pisciaire ». Hugo Miehe (779) a constaté un processus similaire chez la variété saprophyte qu'il nomme « Harnbacillus » ; la coudure en baïonnette au cours de la division s'observe aussi parfois, d'après le même savant, chez le Bacille de la diphtérie et chez le Bacille du smegma.

On peut se demander en combien de temps se réalise la multiplication par division du Bacille de

Koch. En ne tenant pas compte de la conception de Ch. Nicolle, nous trouvons dans les résultats de Wamoscher (786) des éléments d'appréciations intéressants. Partant de cultures réalisées à partir d'une seule cellule, cet auteur a constaté que la vitesse de prolifération est variable : une fois, Wamoscher a observé au bout d'un jour une division de l'élément primitif et seize à dix-huit Bacilles de Koch au bout de cinq jours ; dans trois autres cultures, il y avait six bâtonnets au bout de quatre ou cinq jours et quarante à quatre-vingts vers le dixième jour ; dans deux cas, le même savant a compté quatre à six éléments les neuvième et dixième jours et a vu ensuite la multiplication s'arrêter ; enfin une fois, l'auteur a trouvé huit à neuf bacilles au bout de trois jours et a constaté que dix jours après ces cellules ne s'étaient pas divisées.

Phénomènes cytologiques en rapport avec la division

En exposant les données relatives à l'appareil nucléaire du parasite de la tuberculose, nous avons signalé que Fontès (767) et Kirchensteins (772) admettent qu'à son stade le plus compliqué ce système comprend deux rangées de granulations disposées le long des bords du Bacille de Koch et souvent unies deux à deux par des filaments très ténus (noyau spiralé). Bien que la nature nucléaire de ces formations soit douteuse, nous croyons intéressant de faire connaître ici les phénomènes cytologiques

que ces auteurs décrivent au cours de la multiplication scissipare.

D'après le savant brésilien, la division ne s'effectue que chez des bacilles, dont l'appareil nucléaire a atteint son maximum de complexité et elle se réalise suivant une direction longitudinale, lorsque la cellule est surchargée par les matières, surtout de nature graisseuse, qu'elle a élaborées. Les fins tractus, qui réunissent les granulations, n'ont qu'à se rompre et il apparaît deux bâtonnets, qui se séparent en restant parallèles; chacun d'eux possédera une des rangées de granulations du bacille-mère.

Kirchensteins décrit d'une manière assez analogue les phénomènes nucléaires, qui accompagnent la multiplication du Bacille de Koch: « Avant la division, dit-il, un petit noyau apparaît au bord de la paroi cellulaire; un filament fin conduit de ce noyau vers l'autre noyau qui apparaît ensuite. Tout d'abord, c'est le premier noyau qui se divise en même temps que le filament, ce qui a pour résultat l'apparition d'une sorte de triangle dans le plasma du bacille. Le deuxième noyau se divise alors à son tour et enfin a lieu la division du bâtonnet lui-même. Je suis parvenu à observer des bâtonnets courts et jeunes, qui renferment à un bout deux noyaux. Ceux-ci se rassemblent ensuite et forment les noyaux polaires ».

Division du Bacille de Koch et systématique

La division scissipare est un mode de multiplication très fréquent chez les êtres unicellulaires. On la rencontre chez la plupart des Protozoaires et chez les Bactéries; elle existe aussi chez un certain nombre d'Algues, notamment chez les Chroococcées et les Chamaesiphonées parmi les Cyanophycées, chez les *Chlamydomonas* et chez certaines Protococcacées (*Protococcus*) parmi les Chlorophycées; enfin parmi les Champignons vrais, les Schizosaccharomycées, qu'on classe aujourd'hui auprès des Levures, présentent la propriété de se diviser suivant le mode scissipare.

La scissiparité ne peut pas être invoquée pour éloigner l'agent de la tuberculose des Champignons. Ce mode de division est, d'autre part, un argument important pour rapprocher ce parasite des Bactéries; le processus de division longitudinale, que Fontès (767) paraît invoquer pour écarter *Mycobacterium tuberculosis* de ces végétaux, ne doit pas entrer en ligne de compte, puisque les observations en gouttes pendantes ont nettement montré que le Bacille de Koch se scinde transversalement. La similitude de toutes les phases de la division chez *Mycobacterium tuberculosis* et le « Harnbacillus » vient encore accentuer les rapports très étroits que nous avons maintes fois signalés entre le parasite de la tuberculose et les « acido-résistants ». Le même argument peut être invoqué en faveur d'affini-

tés entre ces microorganismes et les Corynebactéries. Enfin, la division d'un même bâtonnet en plus de deux segments rappelle la désintégration des Actinomycées en éléments bacillaires et mérite peut-être d'être invoquée en faveur d'affinités entre *Mycobacterium tuberculosis* et cette famille.

Multiplication par division des formes granulaires

Certains auteurs ont admis que les formes granulaires sont capables de se multiplier par division.

Le fait a été signalé récemment par M. C. Kahn et J.-C. Torrey (769, 770) à propos des formes coccoïdes, qu'ils ont vu apparaître aux dépens de Bacilles de Koch dans des cultures à partir d'une seule cellule; d'après ces auteurs, ces éléments se subdivisent en deux éléments ayant l'aspect de diplocoques, qui à leur tour se segmentent très rapidement en très fins cocci ronds, ovales ou irréguliers non acido-résistants.

De même Reenstierna (783) pense que les formes en diplocoque, qu'il a observées dans certaines cultures de Bacilles de Koch soumises à des mouvements d'agitation convenables, résultent de divisions égales d'éléments granulaires.

Nous avons dit que Fontès (767) admet que ses granulations « nucléaires » sont capables de se diviser, lorsqu'elles vivent à l'état libre dans le milieu extérieur. De même que les granulations incluses, ces éléments présenteraient une division inégale, dont l'auteur n'a pas pu suivre les phénomènes nu-

cléaires à cause, dit-il, de l'extrême petitesse des images. La granulation néoformée est toujours prête pour la division suivante et contient la quantité de protoplasme nécessaire à la perfection d'un nouvel organisme. Il semble que si plusieurs divisions se suivent à de courts intervalles, il se forme des granules de plus en plus petits.

Nous avons montré que certaines formes granulaires du parasite de la tuberculose représentent des bâtonnets courts, d'autres des corpuscules chromophiles libres.

Nous pouvons rapporter aux éléments de la première catégorie tout ce qui a été dit à propos de la multiplication végétative du Bacille de Koch.

Nous pensons que les formes granulaires, auxquelles Fontès (767) attribue la faculté de se multiplier par division inégale, représentent des corpuscules chromophiles libres, dont le pouvoir végétatif nous paraît des plus douteux; nous sommes persuadés que les images interprétées comme telles par l'auteur n'ont pas cette signification. Ce sont cependant ces granulations que le savant brésilien semble avoir eu en vue, quand il a comparé la reproduction propre des formes granulaires à la formation des conidies secondaires chez *Empusa muscae* Fresenius, Champignon Oomycète de la famille des Entomophthoracées. En supposant exact le processus de division inégale, décrit par cet auteur aux granulations du parasite de la tuberculose, il semble que la comparaison est assez gros-

sière. Si, au cours de la multiplication conidienne d'*Empusa muscae*, tout se passe comme si une conidie primitive donnait naissance à des conidies de plus en plus petites, il n'en reste pas moins vrai que chaque fois il y a germination et formation d'un thalle, sur lequel se développe la conidie suivante. Ce processus est bien différent des divisions inégales successives que subiraient, d'après Fontès, les formes granulaires de *Mycobacterium tuberculosis*. Il n'y a donc pas lieu d'invoquer ce mode de multiplication pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Oomycètes.

Multiplication par division des formes géantes

Nous avons signalé que plusieurs auteurs pensent que des éléments bacillaires peuvent dans certaines conditions naître à la suite de la division végétative des formes géantes du parasite de la tuberculose.

Certains croient que des bâtonnets peuvent représenter des ramifications détachées; nous avons déjà fait connaître que Fontès (767) admet qu'il existe chez les individus ramifiés une granulation gramophile à chaque point où apparaîtra une dichotomie; ce savant suppose que chacun de ces corpuscules peut se diviser « en direction longitudinale » et donner naissance à une granulation latérale, qui, entraînant avec elle un peu de protoplasma, viendra constituer une ramification. Fontès pense que les rameaux ainsi formés sont souvent

transitoires, se séparent très rapidement et deviennent des Bacilles de Koch. Les vues du savant brésilien n'ont pas été vérifiées. Dans des cultures sur gélose au bouillon de pomme de terre âgées d'environ un mois, notre maître M. le professeur F. Arloing et son collaborateur M. le professeur agrégé Dufour (763) ont observé des formes arborescentes, dont les dernières ramifications présentent une taille analogue à celle des Bacilles de Koch environnants; mais ces expérimentateurs ne croient pas que ces derniers représentent des rameaux détachés à cause de la non acido-résistance des individus ramifiés.

La conception qui admet la dissociation des formes géantes en tronçons bacillaires, rallie plus de partisans. Elle a été exposée tout d'abord par Lubarsch (776), puis par notre maître M. le professeur Guiart (768) et a été reprise récemment par Karwacki (771). Une figure publiée dans un travail de notre maître M. le professeur F. Arloing en collaboration avec M. le professeur agrégé Dufourt (762) montre des individus ramifiés terminés par des successions de bâtonnets séparés par des espaces clairs. Elle ne laisse pas de doutes sur la faculté que possèdent les individus filamenteux de se segmenter en éléments bacillaires.

Nous devons toutefois faire remarquer que la désagrégation des formes géantes n'aboutit pas toujours à la libération de bâtonnets. Lubarsch (776) et notre maître M. le professeur Guiart (768) ajoutent qu'il peut naître également dans ces conditions

des formes coccoïdes. D'ailleurs, les individus ramifiés de calibre constamment faible nous semblent être les seuls susceptibles de donner naissance à des bacilles et à des grains. Il est probable que la dissociation des formes géantes à extrémités épaissies aboutit à la libération de segments plus ou moins renflés, comme l'avait autrefois signalé Metchnikoff (778).

La question de la multiplication par dissociation des formes géantes se trouve encore posée par les formes en Streptobacilles, dont la présence chez *Mycobacterium tuberculosis* est signalée par plusieurs auteurs. Nous n'insisterons pas sur les formes streptobacillaires de Dor (765), de Lucet (777), de J. Courmont et M. le professeur Nicolas (764), qui, de l'aveu de ces savants, doivent être rapportées non pas à *Mycobacterium tuberculosis*, mais à des agents de pseudo-tuberculoses microbiennes. Cependant, Vaudremer (785) dit avoir observé, dans des cultures en liquide aspergillaire, la transformation en Streptobacilles de Bacilles de Koch de souche équine, au moment où le milieu se troublait; les segments se seraient ensuite séparés et auraient pris un aspect ovoïde ou en raquette. Le même auteur a aussi signalé une forme en Streptobacille dans une lésion tuberculeuse chirurgicale étiquetée « Ville-neuve ». Ferran (766) a également mentionné des formes streptobacillaires dans ses cultures spermi-gènes de Bacilles tuberculeux non acido-résistants. Mais ces observations laissent place au doute et n'apportent pas la preuve que les Streptobacilles

observés représentent des individus filamenteux dissociés de *Mycobacterium tuberculosis*. On peut se demander s'ils n'appartiennent pas à la même catégorie que ceux de Dor, Lucet, J. Courmont et Nicolas.

En somme la désagrégation des formes géantes en segments bacillaires a été rarement observée, de même que les individus ramifiés eux-mêmes, mais son existence paraît très probable ; ce mode de multiplication doit être invoqué pour rapprocher *Mycobacterium tuberculosis* des Actinomycées.

LA REPRODUCTION

PAR BOURGEONNEMENT

Les auteurs, qui croient à l'existence de formes levures chez l'agent de la tuberculose, admettent *ipso facto* l'existence chez ce parasite d'une reproduction par bourgeonnement. Ce mode de multiplication végétative a aussi été signalé chez le Bacille de Koch et chez les formes géantes.

Bourgeonnement des formes levures

Reenstierna (783), qui a beaucoup insisté sur les formes levures de *Mycobacterium tuberculosis*, suppose que, à ce stade, le parasite est capable de bourgeonner. Vaudremer (785) affirme l'existence

de ce mode de multiplication, puisqu'il dit avoir observé dans ses cultures en bouillon de pomme de terre des individus volumineux « ressemblant à des cellules de Levures » et émettant parfois un « *bourgeon* » qui les fait ressembler à une petite calebasse ». En raison des doutes qui planent sur les formes levures du parasite de la tuberculose, dont beaucoup représentent probablement des impuretés, nous ne pouvons invoquer ce mode de multiplication au point de vue systématique.

Bourgeonnement du Bacille de Koch

Plusieurs auteurs ont admis que des formes granulaires naissent à la suite du bourgeonnement du Bacille de Koch. Cette hypothèse a été émise dès 1902 par von Niessen (781); d'après cet auteur, sur un bacille quelconque apparaîtraient des parties saillantes analogues à des germicules ou à des bourgeons, qui finiraient par se détacher et devenir libres dans le milieu ambiant sous forme de « *cocculi* » acido-résistants. Fontès (767) a repris cette hypothèse à la suite d'observations de préparations fixées et colorées. D'après ce savant, les formes granulaires sont préformées dans le corps bacillaire, sous forme de sphérules gramophiles; leur libération a lieu ainsi: chaque granule vient faire saillie sur un des côté du corps bacillaire; la saillie s'accroît peu à peu et il apparaît un petit bourgeon qui se pédiculise. Par ce mécanisme, il peut apparaître, en même temps, plusieurs bourgeons des deux côtés

d'un même bacille, ce qui donne des aspects en « troncs chargés de fruits appendus ». Le même processus a été signalé chez *Mycobacterium leprae*



FIG. 54. — Quelques aspects du bourgeonnement du Bacille de Hansen (d'après Paldrock).

Hansen par Paldrock (782) ; cet auteur a donné des figures très suggestives, que nous reproduisons ici. Plus tard, chaque bourgeon se détache et devient libre ; un espace clair à l'endroit où se trouvait son ébauche est le seul témoin de la présence du granule qui s'est détaché. Comme Fontès n'a pas réussi à observer ce processus en goutte pendante, nous pensons que Spengler (784) a eu raison de s'élever contre cette conception ; nous avons vu d'ailleurs que la plupart des formes granulaires issues des formes bacillaires et géantes ne représentent probablement pas des formations vivantes ; les images qui peuvent faire penser à un bourgeonnement des bâtonnets n'indiquent probablement pas un mode de reproduction de ces éléments. Nous n'avons donc pas à tenir compte de ce processus au point de vue systématique.

Bourgeonnement des formes géantes

Metchnikoff (778) a figuré un individu ramifié, dont un des rameaux présente une constriction transversale et semble, d'après l'auteur, en train de bourgeonner. De même Vaudremer (785) pense que des formes levures peuvent naître par bourgeonnement des individus filamenteux développés dans le bouillon de pomme de terre: « En examinant quotidiennement, dit-il, les cultures mises à l'étuve à 38°, on voit les formes bacillaires jeunes devenir géantes, elles se ramifient et bourgeonnent, puis les bourgeons se détachent et deviennent libres ». Ce processus, qui n'a pas été suivi en goutte pendante, n'est pas à l'abri de la critique; nous ne pouvons en tenir grand compte au point de vue systématique. En tous cas, s'il existe réellement, ce mode de multiplication vient appuyer les affinités entre *Mycobacterium tuberculosis* et les Champignons, qu'indiquent la plupart des caractères des formes géantes.

CHAPITRE XI

LA REPRODUCTION

PAR ORGANES REPRODUCTEURS

Peu de temps après la découverte du Bacille de Koch, s'est posée la question de l'existence, à son intérieur, de corps reproducteurs analogues aux spores des Bacillacées. Cette question, qui a fait couler des flots d'encre, n'a pas été définitivement résolue. La découverte des formes filtrables a donné à la question une orientation nouvelle; comme nous l'avons vu, ces formes représentent très probablement des éléments reproducteurs de l'agent de la tuberculose et méritent d'être étudiées ici à ce point de vue.

Dans un autre ordre d'idée, plusieurs auteurs ont admis l'existence chez ce parasite d'organes reproducteurs portés par des filaments spéciaux; les formes symplasmes ont été parfois considérées comme

des organes régénérateurs. Il nous faudra également dire quelques mots de ces modes de reproduction.

CORPS REPRODUCTEURS ENGENDRÉS PAR TOUS LES ÉLÉMENTS VÉGÉTATIFS

Les formes filtrables éléments reproducteurs

Les éléments filtrables sont issus des éléments végétatifs du parasite, Bacilles de Koch et, suivant Vaudremer (820), formes géantes. Ch. Nicolle (815), qui suppose que les formes microplasmiques apparaissent à la suite de divisions très actives des bâtonnets, semble les rattacher à l'appareil végétatif. Nous avons vu que ces éléments peuvent régénérer des bâtonnets acido-résistants. Nous savons, d'autre part, qu'il s'agit d'organes de résistance, puisqu'il est possible de les conserver à l'état de vie ralentie pendant quinze (Valtis, 819) et même quarante-trois jours (F. Arloing et Dufourt, 788). Ces propriétés nous paraissent être des caractères de corps reproducteurs. C'est pourquoi nous sommes persuadés que les arthromicrobes représentent des formes reproductrices du parasite de la tuberculose. Il semble que les éléments microplasmiques sont d'une taille très petite par rapport aux formes dont elles dérivent; ce caractère se rencontre souvent chez les cellules sexuelles des végétaux et des ani-

maux ; toutefois, à l'heure actuelle aucun indice ne permet de savoir si les formes filtrables du parasite de la tuberculose appartiennent à un cycle sexué.

Les connaissances que nous avons sur les éléments filtrables des Protistes sont encore trop fragmentaires pour qu'on puisse tenir compte de ce mode de reproduction au point de vue systématique.

Granulations des formes bacillaires et des formes géantes

Duffy (796) a rapporté à *Mycobacterium tuberculosis* une forme bacillaire présentant des spores tout à fait analogues à celles de *Bacillus subtilis* (Ehrenberg). Il est très probable qu'il s'agit d'une imputreté.

Beaucoup d'auteurs ont assimilé à des corps reproducteurs les granulations protoplasmiques des formes bacillaires et des formes géantes. Ce rôle a été attribué à toutes les formations granulaires que permettent de révéler les méthodes bactériologiques et que nous avons étudiées à propos de la structure du Bacille de Koch.

Maffucci (810), tenant compte surtout des affinités tinctoriales, a assimilé les plages acido-résistantes aux spores bactériennes.

Coppen Jones (792), Gavina (801) et Wherry (822) ont fait la même observation en ce qui concerne les granulations hyperacido-résistantes.

Koch (807) et Flügge (798) considéraient comme les spores du bâtonnet acido-résistant les espaces

qui restent incolores après décoloration par l'acide; le savant qui a découvert le parasite de la tuberculose a cru pouvoir expliquer, par la présence de spores impossibles à colorer, la virulence des matières caséuses, où l'examen microscopique ne permet pas de révéler de bâtonnets.

Foulerton (800), qui admet chez le Bacille de Koch l'existence de granulations non acido-résistantes, attribue à ces formations un rôle reproducteur.

De plus Straus (817), von Niessen (816), Fontès (799), Vaudremer (821) pensent que les sphérules libres issues des bâtonnets et des formes géantes sont des éléments régénérateurs.

Au point de vue systématique, la plupart des auteurs, que nous avons cités, croient à l'existence, chez *Mycobacterium tuberculosis*, de spores analogues à celles des Bactéries de la famille des Bacillacées. Tels sont Koch (807), Flügge (798), Maffucci (810), Gavina (801) et Wherry (822).

Foulerton (800) admet la présence à l'intérieur des Bacilles de Koch de corps reproducteurs de même nature que les conidies des Actinomycées.

Coppen Jones (792) et Fontès (799) ont comparé les granules du microorganisme qui nous occupe à des organes de fructification de Champignons de l'embranchement des Oomycètes.

Vaudremer (821) se contente d'assimiler les granules du parasite de la tuberculose à des spores: « En nommant « spores » ces éléments, dit-il, nous tenons à préciser que ce terme est pris ici dans son

sens botanique et non dans celui que les bactériologistes lui donnent ».

Nous avons indiqué les raisons, pour lesquelles la plupart des granules libres issus des formes bacillaires et géantes du parasite de la tuberculose nous paraissent des formations dépourvues de vitalité. La preuve de leur pouvoir reproducteur n'est pas définitivement faite. Bien que Knoll (806) et Swearny (818) prétendent que ces éléments peuvent germer, le fait ne paraît pas avoir été constaté par ces auteurs *in vivo* et il n'a pas été confirmé; les savants, partisans du rôle régénérateur des granulations de *Mycobacterium tuberculosis*, basent leur conviction sur le fait qu'il serait possible de trouver des Bacilles de Koch dans des tubesensemencés avec des produits ne contenant que des formes granulaires ou dans les organes d'animaux inoculés avec les mêmes matériaux.

Or au cours de ces expériences, il existe deux causes d'erreur: la première est l'existence des formes filtrables, jusqu'à présent nous ne connaissons aucun procédé qui permette de s'en mettre à l'abri; l'autre, sur laquelle a insisté Fontès (799), est la présence en très petit nombre d'autres formes visibles du parasite et en particulier de bâtonnets acido-résistants.

Si nous nous reportons aux expériences, qui ont convaincu certains auteurs de la transformation des granulations en Bacilles de Koch, nous remarquerons que très souvent on peut soupçonner la

présence de bâtonnets acido-résistants dans les produits expérimentés, ainsi que nous l'avons exposé dans le chapitre consacré aux formes granulaires.

Les granulations du parasite de la tuberculose sont-elles réellement comparables aux formes reproductrices citées plus haut ?

L'assimilation des sphérules du microorganisme, qui nous occupe, aux spores bactériennes a rallié beaucoup de partisans.

Un des arguments les plus souvent invoqués en faveur de cette conception réside dans les propriétés tinctoriales du Bacille de Koch et de ses granulations. Nous avons montré en effet que les plages acido-résistantes de ce bâtonnet restent colorées par les méthodes, qui mettent en évidence les spores des Bacillacées, et en particulier par le procédé de Moeller et par la méthode publiée récemment par V. Burke et Mary Dunning. On peut également faire valoir que les procédés, qui teignent électivement les microorganismes acido-résistants, colorent aussi les spores bactériennes, à tel point que Jules Courmont (793), dans son précis classique, préconise comme meilleure méthode de coloration de ces éléments la méthode de Ziehl. Il est toutefois curieux de constater que Koch (807) et Flügge (798), qui considéraient comme des spores les espaces restés incolores après décoloration par l'acide, avaient eux aussi invoqué l'acido-résistance ; ces savants supposaient que les formations en question

ne peuvent pas être pénétrées par les colorants à cause de leur acido-résistance exagérée; cette conception nous paraît aujourd'hui douteuse.

S'il est possible, à cause de leurs propriétés colorantes, de comparer à des spores bactériennes les Bacilles de Koch colorés d'une manière homogène, les plages acido-résistantes des bacilles granuleux et à plus forte raison les granulations hyperacido-résistantes, nous devons maintenant nous demander si cette assimilation est valable au point de vue morphologique et au point de vue physiologique.

Au point de vue morphologique, on sait que les spores bactériennes sont caractérisées par leur enveloppe consistante; personne n'a observé de membrane propre autour des granules du parasite de la tuberculose.

Au point de vue physiologique, notons tout d'abord que le pouvoir reproducteur de la plupart de ces formations n'a pas été définitivement prouvé.

D'autre part, on sait que les spores des Bacillacées présentent une résistance à la chaleur très considérable. Chez *Bacillus subtilis* (Ehrenberg) notamment, ces corps reproducteurs peuvent résister pendant une heure à un chauffage à 100°. Gavina (801), qui assimile à des spores les granulations hyperacido-résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*, prétend que les cultures contenant des « bacilles sporulés » résistent à une température plus élevée que les cultures « non sporulées »; des cobayes inoculés avec des cultures « sporulées », portées pendant quinze minutes à la température

de 96°, ont été tuberculisés, alors que ne l'ont pas été des animaux ayant reçu des bâtonnets non sporulés chauffés dix minutes à 80°.

A l'encontre de ces résultats, nous devons rappeler que Metchnikoff (813) s'est déjà basé sur la faible résistance du Bacille de Koch aux hautes températures, pour s'élever contre l'assimilation aux spores des granulations du parasite de la tuberculose. Les expériences de Foulerton (800) apportent également des arguments probants en faveur de l'absence de spores bactériennes chez *Mycobacterium tuberculosis*. En effet, en collaboration avec Lolie Milburn, ce savant a constaté, au cours d'épreuves d'une durée de quinze minutes, que la température mortelle la plus élevée du parasite de la tuberculose se trouve entre 85° et 90° pour des Bacilles de Koch, provenant de lésions ganglionnaires expérimentales de cobayes sacrifiés vingt jours après l'inoculation.

De toutes manières, ces chiffres, même ceux de Gavina, n'ont aucun rapport avec ceux qu'indique la résistance à la chaleur des Bactéries sporulées; il semble bien, à ce point de vue, qu'aucune granulation de *Mycobacterium tuberculosis* ne puisse être assimilée aux spores des Bacillacées.

Au cours de ces dernières années, plusieurs auteurs ont insisté sur l'existence chez diverses Bactéries de granulations reproductrices, dont la résistance à la chaleur est beaucoup plus faible que celle des spores. Tels sont les gonidies et les corps régénérateurs de Löhnis (809), les corps endogènes de no-

tre maître M. le professeur Beauverie (791), les gonites, les sporanges et autres éléments générateurs d'Almquist (787) et d'Enderlein (797). On peut se demander si certaines granulations du parasite de la tuberculose ne sont pas comparables à ces corps reproducteurs. Les données que nous avons sur eux sont trop fragmentaires et le pouvoir régénérateur de plusieurs d'entre eux trop incertain, pour qu'il soit possible de faire une comparaison exacte, que rend d'ailleurs peu intéressante le rôle reproducteur douteux de beaucoup de granules de *Mycobacterium tuberculosis*.

Foulerton (800), persuadé de l'existence chez le Bacille de Koch de formations non acido-résistantes gramophiles, a cru pouvoir assimiler les granulations du parasite de la tuberculose aux conidies des Actinomycées, qui sont le plus souvent non acido-résistantes et gramophiles et dont les propriétés thermo-résistantes sont analogues à celles du Bacille de Koch. L'auteur, ayant étudié avec beaucoup de soin chez les Actinomycées la température mortelle d'individus à hyphes conidifères et de cultures sans conidies, a constaté qu'il existait toujours un écart d'environ 10° entre les colonies de chaque catégorie, au cours d'expériences réalisées dans les mêmes conditions. Chez *Mycobacterium tuberculosis*, Foulerton a remarqué un écart considérable entre les températures mortelles de diverses souches ; l'auteur croit pouvoir expliquer cette particularité par l'existence de bâtonnets non granuleux et de bacilles contenant des granules reproduc-

teurs analogues aux conidies des Actinomycées. Le fait mériterait d'être contrôlé.

Lepeschkin (808) a fait connaître sous le nom de *Bacillus Berestnewi* un microorganisme, qui présente des formes bacillaires capables, dans des conditions de végétations défectueuses, de se dissocier en oïdies, qui restent appliquées les unes contre les autres et sont capables de régénérer des formes bacillaires. Les bacilles en question sont peut-être comparables aux hyphes conidifères des Actinomycées; quant aux oïdies, elles ne peuvent pas être homologuées avec les granulations chromophiles du parasite de la tuberculose; nous avons considéré comme un mode de multiplication végétative le processus observé par M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (803, 804), qui aboutit à la formation au dépens du Bacille de Koch de quatre segments coccoïdes; on peut aussi se demander si ces formes ne seraient pas comparables aux oïdies de *Bacillus Berestnewi*. Les savants américains n'attribuent pas à ces formations le pouvoir de reproduire directement des formes bacillaires. Leurs recherches auraient donc besoin d'être confirmées avant qu'on puisse admettre une telle assimilation.

Les granulations du parasite de la tuberculose sont-elles comparables à des formes reproductrices de Champignons vrais? Nous avons vu que Fontès (799), persuadé de leur division inégale, les compare aux conidies de l'Entomophthoracée *Empusa muscae*; dans le chapitre précédent, nous avons donné les raisons qui nous font douter d'une telle assimi-

lation. Coppen Jones (792) pense que les granulations des formes géantes sont comparables à des chlamydospores de la Mucoracée *Chlamydomucor racemosus* (Fresenius); cette comparaison nous paraît peu fondée; les kystes ou chlamydospores de ces Oomycètes représentent des masses renflées de protoplasme séparées de tubes mycéliens vides par des cloisons transversales; chez *Mycobacterium tuberculosis*, personne n'a encore observé de membrane autour des granulations chromophiles et les affinités colorantes des formes géantes ne paraissent pas indiquer qu'il s'agisse de filaments vidés de leur contenu protoplasmique.

De ces trop longues considérations, nous pouvons dégager la notion que la plupart des granulations du parasite de la tuberculose n'ont pas fait la preuve définitive de leur nature reproductrice. On ne peut donc invoquer la reproduction par « spores » si souvent signalée pour établir la position systématique du parasite de la tuberculose.

CORPS REPRODUCTEURS PORTÉS PAR DES HYPHES SPÉCIALES

Plusieurs auteurs ont décrit chez le parasite de la tuberculose des organes de la reproduction constitués par des corpuscules que portent des bacilles ou des filaments spéciaux.

Droba (795) a signalé chez *Mycobacterium tuberculosis* des appareils reproducteurs portés par des hyphes, issues de formes ramifiées. « A certaines phases du développement, dit-il, apparaissent des organes de fructification sous forme de conidies portées par des pédicules nés du mycélium... En plus j'ai réussi sans aucun doute à prouver l'existence de zygospores; j'ai observé des préparations qui montrent tous les stades de l'évolution et de la copulation des cellules sexuelles ». Ces zygospores sont toujours, d'après Droba, entourées d'un épais réseau de filaments; l'auteur a pu en constater la germination. Enfin, ce savant mentionne des « stylospores », portées par des hyphes courtes, dont il a pu aussi observer la germination. La disposition des « conidies » est comparée à celles des *Chaetocladium*, bien que ces Champignons n'en possèdent pas; il est probable que l'auteur, comme de Bary, considère comme des conidies les sporanges monospermes des *Chaetocladium*; ce seraient peut-être les stylospores de Droba, qu'il y aurait lieu de comparer à des conidies. L'auteur rapproche les zygospores qu'il a observées de celles des *Mortierella*. Il termine son mémoire par les conclusions suivantes: « En raison de ces résultats, je puis affirmer en toute assurance que le microbe de la tuberculose est un Champignon, appartenant aux Zygomycètes et plus particulièrement aux Chaetocladiacées, parmi lesquelles il constitue un nouveau genre ». Nous nous empressons de faire remarquer que personne n'a retrouvé chez l'agent de la tuberculose les organes

reproducteurs décrits par Droba et qu'on ne doit pas invoquer ces modes de reproduction pour rapprocher ce parasite des Champignons siphonnés.

Dostal (794) dit avoir observé des périthèces jaunes chez les formes en *Aspergillus* qu'il rapporte à *Mycobacterium tuberculosis*. Nous n'insisterons pas sur ces organes reproducteurs, qui appartiennent certainement à un microorganisme de contamination.

Plusieurs auteurs ont signalé des fructifications portées par les formes géantes du parasite de la tuberculose. Ainsi Lubarsch (809 *bis*) admet que les filaments, qui les constituent, se laissent facilement désintégrer en grains; notre maître M. le professeur Guiart, dans la première édition de son précis (802), ajoute que des éléments granulaires peuvent constituer des chapelets dans le prolongement d'un filament ou d'un bâtonnet; cette conception a été reprise par Neveu-Lemaire (814); de même Karwacki (805) a considéré comme reproducteurs certains granules acido-résistants ou non issus des hyphes de ses formes en *Streptothrix*. Nous avons fait connaître en outre que les extrémités renflées des formes géantes représentent peut-être des hyphes conidifères qui ne sont pas parvenues à leur complet développement. Ces caractères rapprochent *Mycobacterium tuberculosis* des Actinomycées.

Chez ses individus filamenteux et ramifiés, le savant polonais décrit encore sous le nom de *spores* des granules ayant l'aspect d'anneaux très fins et qui seraient souvent reliés aux filaments par un pé-

doncule, «ce qui les fait ressembler à des cerises». Il nous est impossible de comparer ces spores à aucune formation reproductrice décrite chez les végétaux inférieurs; leur signification est pour nous une énigme.

D'autres auteurs pensent que, en vie parasitaire, l'agent de la tuberculose peut donner naissance à des éléments reproducteurs au niveau des filaments, qui constituent la périphérie de certaines colonies; ainsi Babès et Levaditi (789, 790) paraissent admettre que les corps en massue des foyers actinophytiques représentent des organes protecteurs de fructifications du parasite. Ce fait nous paraît peu probable.

Nous devons rapprocher de cette conception celle de Magrou (811, 812) qui, à la suite de ses recherches sur le *Staphylocoque doré*, a cru pouvoir comparer les foyers à massues rayonnées aux kystes reproducteurs des *Myxobactéries*; d'après cet auteur, les actinophytes ne différeraient de ces fructifications que par la structure de l'enveloppe périphérique, qui est continue chez les *Myxobactéries* et découpée en crosses radiées autour des colonies actinogènes. Cette conception nous paraît critiquable, nous avons vu que les tissus de l'hôte interviennent toujours dans la constitution des corps en massue, alors que l'enveloppe des kystes est sécrétée par les éléments végétatifs de la *Myxobactérie*, qui va s'enkyster.

De toutes manières, les corps en massue ne semblent pas en rapport avec la reproduction.

LA REPRODUCTION PAR SYMPLASME

Nous avons réuni, sous le nom de formes symplasmes, des formations amorphes signalées comme capables d'engendrer des stades jeunes du parasite de la tuberculose.

M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (803, 804) considèrent comme reproducteurs des amas cyanophiles, résultant de la fusion de formes granulaires. Pour ces auteurs, il semble se constituer aux dépens de ces stades de nouveaux bâtonnets, qui deviennent ensuite des Bacilles de Koch.

Vaudremer (821) attribue un rôle important dans le cycle vital de *Mycobacterium tuberculosis* au réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert; ce savant n'indique pas comment se développe cette formation, mais, d'après l'évolution qu'il lui décrit, paraît bien la regarder comme un organe reproducteur; à ses dépens, en effet, naîtraient des corpuscules régénérateurs sous l'aspect de formes granulaires, capables d'engendrer des Bacilles de Koch.

Les preuves que donne Vaudremer du pouvoir reproducteur de la substance réticulaire de Bezançon et Philibert sont les suivantes: quand on examine « en série les cultures en voile sur bouillon glycérimé, on s'aperçoit que les éléments cyanophiles se fragmentent, puis disparaissent, mais parallèlement à leur altération, on voit croître le nombre des

bacilles acido-résistants. Ceux-ci semblent naître par transformation des granules portés par les filaments ramifiés ».

Comme les formes symplasmes rapportées au parasite de la tuberculose ne sont très probablement pas des formations vivantes, nous ne croyons pas à la reproduction de ce microorganisme par l'intermédiaire de stades amorphes.

CHAPITRE XII

CYCLE ÉVOLUTIF

DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE

En raison des faibles connaissances que nous avons au sujet de la reproduction de l'agent de la tuberculose, il est très difficile d'établir le cycle évolutif de ce parasite.

Vaudremer, à la suite de ses recherches sur le polymorphisme de *Mycobacterium tuberculosis*, pense que les stades, par lesquels passe le parasite au cours de son évolution, peuvent varier suivant les conditions de milieu et il admet qu'il existe plusieurs espèces capables d'aboutir à la forme bacillaire acido-résistante. Dans son ouvrage bien connu (834), l'auteur indique plusieurs modes de développement du parasite de la tuberculose, mais il est souvent difficile de suivre la succession des stades dans ses descriptions, où se trouvent mêlés des dé-

tails de technique à l'étude de processus morphologiques. On peut toutefois saisir l'évolution que Vaudremer admet au parasite dans les cultures sur milieu liquide riche (bouillon glycérimé). Dans ce cas, les colonies se développeraient à partir de la substance réticulaire cyanophile de Bezançon et Philibert; cette formation porte des granules non acido-résistants, isolés les uns des autres et constitués par deux demi-cercles séparés par un axe interpolaire; ce sont ces sphérules qui, libérées de leur support, donneront naissance aux éléments bacillaires; peu à peu elles acquièrent l'acido-résistance, puis elles se disposent en chaînettes pour constituer des bâtonnets acido-résistants, de telle manière que chaque Bacille de Koch est formé par plusieurs granules, dont les axes interpolaires sont dans le prolongement l'un de l'autre. A mesure que les individus en bâtonnet deviennent plus nombreux, les éléments du réticulum cyanophile se fragmentent et disparaissent. L'évolution ainsi décrite ne représente pas le cycle complet du parasite, puisque l'auteur n'indique pas les chaînons qui relient le Bacille de Koch au réticulum de Bezançon et Philibert, d'où il est parti. Nous croyons d'ailleurs peu à une telle évolution, car nous avons montré que la substance cyanophile ne représente probablement pas une formation vivante et que l'aspect en grain de café des formes granulaires, est aussi peu probable, en sorte que l'assemblage de ces granules, tel que l'indiqué Vaudremer, est très problématique.

Reenstierna (833) admet chez *Mycobacterium tuberculosis* un cycle évolutif assez étrange. Partons de la forme bacillaire acido-résistante: dans certaines circonstances, le Bacille de Koch serait susceptible de perdre l'acido-résistance et de donner naissance à des formes granulaires de petite taille, qui ne se laissent pas décolorer par les acides. Ces éléments peuvent se diviser, ils peuvent aussi grossir et se transformer en formes levures, capables de se multiplier par bourgeonnement et aussi de s'accroître pour constituer des filaments cloisonnés. L'auteur pense que les formes levures et les individus filamenteux finissent par se désagréger et par libérer des éléments granulaires de très petite taille presque invisibles. En se développant, ces derniers donneraient naissance à des bâtonnets non acido-résistants, puis à des Bacilles de Koch. Nous avons là un cycle évolutif complet, mais il est douteux que tous les stades admis par l'auteur se rapportent au même parasite; nous avons montré en effet que les formes levures et les formes filamenteuses cloisonnées n'appartiennent probablement pas à *Mycobacterium tuberculosis*.

A la suite d'observations faites sur des cultures à partir d'une seule cellule, M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (827, 828) ont décrit au parasite de la tuberculose le cycle évolutif suivant: chaque Bacille de Koch cultivé sur milieu de Long (milieu à l'asparagine analogue à celui de Sauton) donne naissance au bout de quelque temps à quatre segments ovaires acido-résistants, qui eux-mêmes se subdivi-

sent rapidement en cocci très fins dépourvus d'acido-résistance; ces formes s'agglutinent en amas, d'où pourraient naître des éléments d'une extrême finesse, dont quelques-uns sont à la limite de la visibilité; à la périphérie de ces amas apparaissent des bâtonnets qui s'accroissent pour donner des bacilles acido-résistants typiques. Bien que les auteurs n'indiquent pas le sort des éléments de très petite taille, ce cycle évolutif présente un certain intérêt; toutefois il n'est pas certain que les formations en amas représentent des stades de *Mycobacterium tuberculosis*.

Tels sont les essais des auteurs, qui se sont occupés des transformations subies au cours de son évolution par le parasite de la tuberculose. Nous nous permettrons maintenant de faire connaître le cycle évolutif, qui nous paraît le mieux concorder avec l'ensemble des faits: en partant du Bacille de Koch, nous constatons que cette forme peut, dans des conditions favorables, évoluer semblable à elle-même grâce à sa division scissipare pendant un temps assez long. Il semble également presque certain que, dans des circonstances et par un processus qui nous échappent, le Bacille de Koch donne naissance à des formes filtrables, qui sont peut-être des éléments sexuels; dans des conditions favorables, ces éléments peuvent retourner vers le Bacille de Koch, probablement en passant par des stades intermédiaires mal connus. Le cycle se trouve ainsi fermé. Sur ce cycle il vient s'en greffer un autre: dans des circonstances encore mal précisées, le

Bacille de Koch ne se divise pas, il s'allonge, se ramifie et se transforme en forme géante; il est probable que les filaments ainsi formés peuvent se diviser en segments bacillaires; il se peut aussi que certaines hyphes donnent naissance à des corpuscules reproducteurs, mais le fait n'est pas définitivement prouvé. De toutes manières, la place dans ce cycle des formes bacillaires non acido-résistantes reste à trouver.

Comme on peut s'en rendre compte, le cycle évolutif du parasite de la tuberculose ne paraît pas comparable aux cycles connus des Algues et des Champignons vrais. Au cours de ces dernières années quelques auteurs ont cru pouvoir établir un cycle évolutif chez les Bactéries. Certaines conceptions se rapprochent de ce que nous venons de rapporter au sujet du parasite de la tuberculose; c'est pourquoi nous ne croyons pas devoir passer sous silence les théories de Löhnis, d'Almquist et d'Enderslein.

Löhnis et ses élèves (829, 830, 831), se basant sur les travaux de leurs prédécesseurs et de leurs recherches sur les *Azotobacter*, admettent à ces micro-organismes un cycle assez complexe. Partons d'une culture jeune d'*Azotobacter*, constituée par des éléments végétatifs, c'est-à-dire par les formes en gros cocci les mieux connues dans ce genre; à ce stade, on peut observer des individus en conjonction, c'est-à-dire deux ou plusieurs cellules réunies par des ponts protoplasmiques. Plus tard, il peut se

former dans le corps bactérien des organes reproducteurs sous la forme de petites sphérules ou *gonidies*; il arrive parfois que certaines cellules-mères de gonidies grossissent et donnent naissance à un grand nombre de ces corpuscules; on a alors affaire à des *gonidianges*; gonidianges et gonidies peuvent se multiplier végétativement; quand les circonstances sont favorables, les gonidies se transforment en individus coccoïdes, en passant par le stade *corps régénérateur*. Lorsque les éléments végétatifs n'ont pas à leur disposition des matériaux nutritifs suffisants, il peut se produire une sorte d'autolyse, en même temps que s'effectue une fusion des cytoplasmes, aboutissant à un stade que Löhnis a nommé *symplasme*; aux dépens de ce symplasme se forment des gonidies susceptibles de retourner à la forme primitive en gros coccus, en passant par le stade corps régénérateur. Sur ce cycle peut s'engreffer un autre: dans certain cas les cellules pourraient se transformer en formes bacillaires se reproduisant par de véritables spores bactériennes.

La conception de Löhnis rappelle, par certains côtés, quelques processus admis par les auteurs dans le cycle évolutif de *Mycobacterium tuberculosis*. Ainsi la description donnée par Vaudremer (834) du développement des Bacilles de Koch à partir du réticulum cyanophile de Bezançon et Philibert par l'intermédiaire d'éléments granulaires rappelle la formation des cellules végétatives d'*Azotobacter* aux dépens du symplasme; d'autre part, dans le cycle admis chez le parasite de la tuberculose par M.-C.

Kahn et J.-C. Torrey (827, 828), l'agglutination de formes coccoïdes en amas générateurs d'éléments bacillaires rappelle le mode de formation du symplasme, tel que le décrit Löhnis.

Notre maître M. le professeur Beauverie (824, 825), qui s'est beaucoup occupé de la biologie d'*Azotobacter chroococcum* Beyerinck, n'a pas pu retrouver tous les chaînons de ce cycle: il ne croit pas que les individus accolés soient réellement en conjonction et il pense que les formes bacillaires représentent des impuretés; enfin pour lui, l'aspect de symplasme résulte de la fusion artificielle de protoplasmes, à la suite de la dissociation des cellules par l'action mécanique du frottis. Le cycle évolutif admis par Löhnis chez les Bactéries est donc très douteux. Ce fait vient appuyer les doutes, que nous avons émis à propos de certaines phases décrites par plusieurs auteurs au cours de l'évolution de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les conceptions d'Almquist (823) et d'Enderlein (826) au sujet du cycle évolutif des Bactéries paraissent peu différentes l'une de l'autre; elles sont assez difficiles à schématiser, parce que les auteurs ont étudié simultanément les stades qui rentrent dans le cycle évolutif des espèces étudiées et des formes, qui dérivent par mutation au sens de de Vries de l'élément bactérien le plus habituellement connu. C'est sur l'observation des parasites de la fièvre typhoïde *Bacterium typhosum* Gaffky et du choléra *Vibrio cholerae* Flügge (— comma Koch) que les auteurs ont basé leurs théories. Partons des sphérules

(*gonites* d'Enderlein), qu'on rencontre dans les vieilles cultures de choléra laissées plus d'un mois à la température du laboratoire; normalement ces formes ne germent pas; toutefois dans des milieux appropriés et notamment en eau peptonée, elles peuvent se diviser et donner naissance à des éléments sexués mâles (*spermites*) et femelles (*oïtes*). Au cours d'examens en goutte pendante, Enderlein dit avoir assisté à la fécondation, les spermites doués de mouvements très vifs allant à la rencontre des oïtes. Ainsi se constitue un nouveau stade, qui correspond peut-être au *basite* du savant allemand. Après la fécondation, la croissance est vigoureuse sur les milieux habituels et il apparaît de nombreux vibrions (stade *phytite*). En maintenant les cultures à la température du laboratoire, il est possible de revenir au stade gonite, d'où nous sommes partis. Toujours chez *Vibrio cholerae*, Almquist admet qu'un autre cycle peut venir se greffer sur celui que nous venons de décrire: quand le parasite est soumis à des températures variant entre 10 et 14°, il peut apparaître des formes sphériques différentes des gonites d'Enderlein, et qui sont capables de se transformer directement en vibrions. Le savant suédois les appelle *sporangies exogènes*.

Aucun des cycles évolutifs décrits chez le parasite de la tuberculose ne rappelle celui qu'admettent Almquist et Enderlein. Les conceptions de ces auteurs sont intéressantes, en ce qu'elles posent nettement la question de la sexualité chez les Bactéries, à laquelle ne croient pas certains botanistes,

tels que Petit (832). On peut donc se demander si le parasite de la tuberculose ne possède pas des éléments sexués. Les travaux d'Almquist et d'ENDERLEIN sont en faveur de l'hypothèse que nous avons émise de la sexualité des formes filtrables.

TROISIÈME PARTIE

POSITION SYSTÉMATIQUE DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE

Nous avons exposé au cours des chapitres précédents les données systématiques, que fournit l'étude des diverses formes du parasite de la tuberculose et de leurs modes de reproduction. Nous allons maintenant, dans une revue d'ensemble, reprendre l'examen des affinités de ce microorganisme avec les végétaux inférieurs, afin de déterminer sa place dans la systématique.

La plupart des botanistes réunissent sous le nom de *Thallophytes* les végétaux qui ne possèdent pas les trois membres de la plante: feuille, tige et racine¹. Le parasite de la tuberculose, qui présente ces caractères, doit être classé dans cet embranchement.

1. Quelques Muscinée; ont un appareil végétatif réduit à un halle; les *Thallophytes* s'en distinguent, en ce qu'ils n'ont jamais un archégone constitué comme celui de ces plantes.

Comme les auteurs ne sont pas tout à fait d'accord sur la signification à attribuer aux groupements établis parmi ces plantes d'organisation simple, nous croyons devoir commencer par un chapitre consacré à la systématique des Thallophytes.

CHAPITRE XIII

SYSTÉMATIQUE DES THALLOPHYTES

Les Thallophytes renferment un grand nombre d'organismes inférieurs d'aspects très divers.

En ne tenant pas compte des Lichens, qui sont constitués par l'association de deux végétaux rentrant l'un et l'autre dans des groupements connus, on peut distinguer dans cet ensemble deux classes d'après un caractère, dont l'importance est plutôt physiologique: les *Algues*, qui sont pourvues de chlorophylle et les *Champignons*, qui en sont dépourvus. Notons au passage que ce caractère n'a pas une valeur absolue; certaines espèces sans chlorophylle présentent des affinités telles avec les Algues, qu'il convient de les ranger par analogie dans cette classe.

Quelques auteurs ont voulu établir des groupements de Thallophytes d'après des caractères cytologiques. C'est ainsi que Bonnier et Leclerc du Sa-

blon (836) distinguent des *Thallophytes proprement dits*, dont les cellules possèdent des plastes et des noyaux typiques, le sous-embranchement des *Protophytes*, qui ne présente pas ces particularités et qui comprend les *Cyanophycées* à chlorophylle et les *Bactéries* sans chlorophylle; les *Cyanophycées* se distinguent en outre par la présence d'un appareil nucléaire assez particulier, qui a reçu le nom de corps central. Récemment, Petit (843, 844) a cru devoir écarter les *Bactéries* des *Algues* et des *Champignons* du fait de l'absence chez ces végétaux de noyau typique et de corps central. En réalité ce caractère est de peu de valeur: chez des *Champignons* généralement doués de la structure la plus typique, le noyau peut n'être pas apparent pendant une période plus ou moins longue. Le professeur Vuillemin (847) en donne comme exemples les *Pezizacées* du genre *Chlorosplenium* telles *C. aeruginosum* de Notaris, *C. aeruginascens* Karst. Ces *Champignons* développent leur thalle dans la profondeur des fibres ligneuses du bois mort, sur lequel s'épanouissent leurs cupules reproductrices d'un vert émeraude; alors que la portion aérienne est formée d'un tissu compact à grandes cellules nucléées, le mycélium nourricier est composé de filaments dont le calibre, aussi fin que celui des *Bactéries*, ne se prête pas à l'individualisation de noyaux.

Nous préférons donc la classification basée sur la présence ou l'absence de chlorophylle.

LES ALGUES

Ce sont les Thallophytes à chlorophylle.

Comme le parasite de la tuberculose n'a jamais été comparé directement à ces végétaux, avec lesquels nous ne lui avons reconnu aucune affinité particulière, nous ne nous arrêterons pas sur ce groupe.

Signalons toutefois que les Cyanophycées, qui ne possèdent ni plastes, ni noyaux typiques, mais un corps central de valeur nucléaire, appartiennent à l'embranchement des Algues à cause de la présence de chlorophylle chez la plupart des espèces. Il existe des Cyanophycées sans chlorophylle, car Petit (843, 844) a montré que *Oscillospira Guilliermondi* Chatton et Pérard, parasite de l'intestin du cobaye, présente un corps central et doit être rangé dans ce groupe. Plusieurs Cyanophycées (*Rivularia*) présentent le caractère très spécial de la fausse ramification, sur lequel nous nous sommes étendus plus haut. Cette particularité se retrouve chez des végétaux sans chlorophylle, qui ont reçu le nom de *Cladothrix*. Nous pensons que la ramification fausse autorise à rapprocher ces plantes des Cyanophycées et à ranger le genre *Cladothrix* parmi les Algues.

Ajoutons que Van Tieghem (846), qui classait les Bactéries parmi les Algues, en faisait une famille de Cyanophycées.

LES CHAMPIGNONS

Ce sont les Thallophytes sans chlorophylle.

Au point de vue cytologique, on peut distinguer deux ordres dans ce grand embranchement : d'une part les *Champignons proprement dits*, dont les cellules sont, dans la plupart des stades, d'une taille relativement grande et qui possèdent des mitochondries non plastogènes et un noyau typique, qui, bien que fort petit, possède une membrane nucléaire et un caryosome ; d'autre part les *Bactéries*, dont les cellules sont toujours de taille très réduite et ne dépassent guère $1\ \mu$ de largeur, ce qui rend leur étude morphologique très difficile ; chez ces espèces, il n'a pas été possible de déceler de noyaux. Notons d'ailleurs que ces caractères ne sont pas absolus. Nous avons déjà cité le cas des *Chlorosplenium* ; nous devons ajouter que chez les Actinomycées, Petit (844) n'a pas pu révéler d'appareil nucléaire chez *Actinomyces bovis* Harz, mais a réussi à mettre en évidence chez plusieurs espèces du même genre des corpuscules ressemblant beaucoup à des noyaux.

Nous n'insisterons pas sur les Champignons proprement dits, qui ont, à notre point de vue, un intérêt secondaire. Notons seulement qu'il convient de faire rentrer dans ce groupement les Myxomycètes, dont certains auteurs font un embranchement à part.

Dès 1877, Naegeli (842) a classé les Bactéries parmi les Champignons. Cette conception a été reprise

par Arthur Meyer (841). En 1907, Guilliermond (838) avait admis que ces végétaux forment un groupe hétérogène, comprenant des êtres ayant des affinités soit avec les Algues, soit avec les Champignons, soit même avec les Protozoaires. Il semble que les espèces les plus nombreuses se rapprochent surtout des Champignons; en écartant celles dont les affinités sont ailleurs, il est logique de faire des Bactéries une sous-classe de Champignons, comme l'ont admis depuis Kirchensteins (839) et notre maître M. le professeur Guiart (837). Il y a peut-être lieu de reprendre pour les désigner le terme de *Schizomycètes*, créé autrefois par Naegeli.

Dans ce sous-ordre, nous devons distinguer tout spécialement la famille des *Actinomycées*, qui présente un véritable mycélium filamenteux ramifié, susceptible de se fragmenter en segments bacillaires, et dont les ramifications terminales se résolvent dans les cultures, en chaînettes de petites spores ressemblant à des microcoques. Cette famille renferme des espèces saprophytes et des espèces parasites. Le type, *Actinomyces bovis*, agent de l'actinomycose, provoque toujours des lésions contenant des grains actinophytiques, caractérisés par une couronne périphérique de corps en massue. Par extension, on classe dans la même famille toutes les Bactéries parasites, qui provoquent le plus souvent des lésions à grains actinophytiques.

Les autres Bactéries sont caractérisées par leur mycélium dissocié en éléments en forme de spirales, de bâtonnets ou de microcoques. Les formes rami-

fiées apparaissent rarement et dans des circonstances encore très mal connues.

Deux familles présentent des modes de reproduction caractéristiques, qui les rapprochent des Champignons vrais.

Chez les *Myxobactériacées*, les organes de fructification sont des kystes, formés par une agglomération d'éléments végétatifs, qui sécrètent à la périphérie une enveloppe résistante gélatineuse. Ce processus rappelle la cohésion des myxamibes des Acrasiées, pour constituer l'appareil sporifère, les individus les plus externes employant tout leur protoplasma à former une enveloppe résistante. Vahle (845) invoque cette ressemblance pour rapprocher les Myxobactéries des Myxomycètes. Ajoutons que les éléments végétatifs sont des formes bacillaires douées de mouvements de glissements, qui ne sont pas dus à la présence de cils (chez toutes les autres Bactéries, les éléments végétatifs sont immobiles ou se meuvent à l'aide de cils) ¹. Ces bâtonnets sont capables de sécréter du mucus et, quand on examine une colonie sur milieu artificiel, on voit les bacilles épars dans une gangue mucilagineuse; l'ensemble rappelle quelque peu un plasmode de Myxomycètes (pseudo-plasmode).

1. Plusieurs auteurs ont invoqué la présence de cils pour éloigner les Bactéries des Champignons. Nous croyons que c'est à tort : des cils ont été observés, en effet, depuis longtemps au niveau de la membrane de certaines cellules de Champignons vrais de l'ordre des Oomycètes (zoospores des Chytridiacées et des Peronosporacées, anthérozoïdes des Monoblepharitacées).

Les *Bacillacées* sont caractérisées par la présence de « spores ». Ce sont des corps reproducteurs, qui se forment à l'intérieur d'un élément végétatif quelconque au nombre de un ou de deux et qui sont caractérisés par leur épaisse membrane et leur résistance aux hautes températures. Arthur Meyer (841) a constaté des analogies entre ces spores et les ascospores des *Saccharomycètes*; en effet, ces corps reproducteurs se forment aux dépens seulement d'une partie du cytoplasme, et le reste de ce dernier, qui sert à la nutrition de la spore pendant sa croissance, est comparable à l'épiplasma, qui entoure les ascospores. L'appareil végétatif est constitué le plus souvent par des éléments en bâtonnet.

Beaucoup d'autres corps reproducteurs ont été décrits chez les Bactéries¹. La plupart sont encore trop mal connus pour pouvoir être utilisés dans la systématique. Nous pensons que, provisoirement, le meilleur caractère que l'on puisse invoquer pour classer les Bactéries qui ne rentrent pas dans les groupes précédents, est la forme la plus fréquente des éléments végétatifs. On distingue ainsi trois familles:

1^o Les *Bactériacées*, qui comprennent les espèces

1. Notre maître M. le professeur Beauverie (835) a décrit chez *Azotobacter chroococcum* Beijerinck, sous le nom de *corps endogènes*, des éléments reproducteurs différents des spores à cause de leur membrane très mince et de leur moindre résistance aux hautes températures. Leur formation paraît réaliser une asque unispore. Ce mode de reproduction rapproche cette espèce des Champignons vrais.

dont la forme végétative la plus fréquente est le bâtonnet non sporulé.

2° Les *Spirillacées*, où sont réunies les espèces dont les éléments végétatifs les plus fréquents sont allongés, mais recourbés, présentant une ou plusieurs sinuosités.

3° Les *Coccacées*, où l'on range les espèces dont la forme végétative habituelle est sphérique.

CHAPITRE XIV

PLACE DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE DANS LE SYSTÈME DES VÉGÉTAUX

Les données précédentes nous permettent de nous faire une opinion sur la position du parasite de la tuberculose parmi les Thallophytes.

BACILLE TUBERCULEUX ET ALGUES

Le parasite de la tuberculose se différencie nettement des Algues par le principal caractère, qui sépare ces végétaux des Champignons, l'absence de chlorophylle. La grande taille des cellules et la présence chez les Algues d'un noyau vrai ou d'un corps central vient encore accentuer ces différences.

Ledoux-Lebard (869) croyait avoir observé chez le parasite de la tuberculose le phénomène de la

fausse ramification et avait invoqué ce caractère, pour rapprocher ce microorganisme de *Cladothrix dichotoma* Cohn. Les recherches modernes ont montré qu'il n'en est rien. Il n'y a donc pas lieu de tenir compte de ce rapprochement. Le parasite de la tuberculose ne présente pas d'affinités avec les Cyanophycées.

BACILLE TUBERCULEUX ET CHAMPIGNONS

Dès 1884 Petrone (884), observant dans un cas de leptoméningite des foyers actinophytiques à Bacilles de Koch, avait fait valoir ce caractère pour rapprocher le parasite de la tuberculose des Champignons. En 1890, Klein (867) a invoqué, en faveur du même rapprochement, l'existence chez *Mycobacterium tuberculosis* de formes filamenteuses et ramifiées. Ces auteurs ne paraissent pas avoir très bien interprété les affinités, qu'ils ont mentionnées.

Nous avons vu qu'aucune des formes attribuées à l'agent de la tuberculose ne possède de chlorophylle; nous avons signalé d'autre part que ce parasite ne présente pas d'affinités avec les Algues. Il convient donc de le ranger parmi les Champignons.

Bacille tuberculeux et Champignons proprement dits

Certains auteurs ont cru pouvoir rapprocher *Mycobacterium tuberculosis* des Champignons proprement dits. Reenstierna (887) a cru trouver dans

ses formes levures et ses filaments cloisonnés le « Champignon originel » générateur du Bacille de Koch; Dostal (857) a émis la même hypothèse à propos de ses formes en *Aspergillus* avec périthèces; Droba (857 *bis*) a rapporté au parasite de la tuberculose une forme présentant des organes reproducteurs tout à fait analogues à ceux des Mucoracées. Nous avons montré que ces formes représentent probablement des impuretés. Fontès (861) a cru pouvoir homologuer le mode de reproduction des formes granulaires de l'agent de la tuberculose à la formation des conidies secondaires chez les Entomophthoracées. Nous avons montré combien était douteuse cette assimilation. Il n'y a donc pas lieu de rapprocher le parasite de la tuberculose des Ascomycètes, ni des Oomycètes.

Bacille tuberculeux et Bactéries

Le parasite de la tuberculose présente des affinités importantes avec les Bactéries. Il se rapproche de ces végétaux par la petitesse de ses éléments végétatifs habituels, dont la division est scissipare. Sa structure rappelle celle des Bactéries par l'impossibilité de révéler ni corps central ni noyau vrai, par l'absence d'appareil mitochondrial et de chlorophylle. Metchnikoff (879) avait cru que la présence de formes ramifiées chez *Mycobacterium tuberculosis* éloignait ce parasite des Bactéries. Cette opinion a été combattue avec raison par Migula (882), Craig (856) et A. Meyer (880); en effet, nous avons vu que

les Actinomycées, dont l'appareil végétatif est le plus souvent ramifié, appartiennent à l'ordre des Bactéries; nous avons signalé aussi que des individus filamenteux et ramifiés ont été observés chez de nombreuses espèces classées dans les familles des Bactériacées, des Bacillacées, des Spirillacées, des Coccacées, des Myxobactériacées, dans des conditions biologiques souvent très analogues à celles où se développent les formes géantes du parasite de la tuberculose. La présence d'éléments filtrables rapproche ce parasite des espèces de Bactériacées, de Spirillacées, de Coccacées, qui en possèdent. Enfin, au point de vue biologique, nous devons noter que certaines Bactéries (Actinomycées, Staphylocoque) peuvent, comme le parasite de la tuberculose, engendrer des foyers actinophytiques.

De quelle famille de Bactéries devons-nous rapprocher le parasite de la tuberculose? Nous avons vu que ce microorganisme ne possède pas de spores analogues à celles des Bacillacées, il ne peut être question de le classer avec ces Bactéries. Comme les éléments végétatifs les plus fréquents sont en bâtonnet, nous l'excluons immédiatement des Spirillacées et des Coccacées. Par contre, nous devons le comparer aux Bactériacées, à cause de l'aspect en bâtonnet non sporulé de ses formes bacillaires, et aux Actinomycées, à cause de ses formes filamenteuses ramifiées. De plus, certains auteurs lui ont trouvé des caractères communs avec les Myxobactériacées.

Bacille tuberculeux et Actinomycées

Les affinités entre le parasite de la tuberculose et les Actinomycées ont été signalées par plusieurs auteurs et en particulier par Fischel (860), Levy (872), Coppen Jones (855), Lehmann et Neumann (870), Foulerton (863), notre maître M. le professeur Guiart (864, 865), Pinoy (886), Sartory (888), la Commission américaine (878), notre maître M. le professeur F. Arloing et M. le professeur agrégé Dufourt (848). Quelques-uns d'entre eux ont classé *Mycobacterium tuberculosis* dans la famille des Actinomycées.

Le parasite de la tuberculose présente des analogies avec les espèces typiques de ce groupe, dont l'aspect le plus fréquent est un mycélium très ramifié. Les formes arborescentes à filaments de fin calibre, bien que fort rares chez le microorganisme qui nous occupe, peuvent être rapprochées des hyphes les plus fréquentes de l'appareil végétatif de ces Actinomycées, tandis que les individus renflés rappellent les formes à intumescences des vieilles cultures. L'aspect granuleux fréquent chez les formes bacillaires et les formes géantes du parasite de la tuberculose se retrouve au niveau des filaments des mêmes espèces.

De plus il est probable que, comme les hyphes de ces Champignons rayonnés, les formes filamenteuses de *Mycobacterium tuberculosis* peuvent se désagréger en segments bacillaires. D'ailleurs le Bacille

de Koch rappelle beaucoup morphologiquement les formes en bâtonnet de certaines Actinomycées.

Au point de vue biologique, l'aspect et la structure des colonies sur milieux artificiels vient encore accentuer ce rapprochement. Nous devons aussi noter la production dans certaines conditions expérimentales de foyers actinophytiques par le parasite de la tuberculose. Babès et Levaditi (849, 850), Lubarsch (873), Schulze (889) ont considéré ce fait comme l'indice d'une étroite parenté entre *Mycobacterium tuberculosis* et les Actinomycées.

Certaines espèces d'Actinomycées typiques doivent être spécialement comparées au parasite de la tuberculose. Ce sont les Actinomycées acido-résistantes; *Actinomyces bovis* Harz l'est faiblement; ce sont surtout *A. asteroïdes* Eppinger, *A. farcinicus* (de Toni et Trévisan) et certains échantillons d'*A. pulmonalis* (Roger, Sartory et Bailly), qui sont intéressants à ce point de vue. La première espèce présente dans son cycle des formes acido-résistantes (segments bacillaires) et des formes qui ne le sont pas; elle provoque des foyers actinophytiques dans des circonstances très analogues à celles où apparaissent ceux de *Mycobacterium tuberculosis*. *A. pulmonalis* peut présenter des formes bacillaires tellement semblables aux Bacilles de Koch, qu'il est souvent difficile de les en distinguer. Sartory (888) avait été tenté de considérer cette espèce comme identique au parasite de la tuberculose; en réalité les propriétés biologiques différencient les deux microorganismes. Faut-il voir là un phénomène de

convergence ? Nous ne le croyons pas. Il convient donc de considérer comme proches *Mycobacterium tuberculosis* et *Actinomyces pulmonalis*.

Nous avons vu qu'il est d'usage de classer parmi les Actinomycées des Bactéries, qui ne présentent pas de reproduction par conidies, mais qui apparaissent dans toutes les lésions qu'elles provoquent au niveau de grains actinophytiques. Nous devons maintenant comparer le parasite de la tuberculose à ces espèces.

Mais tout d'abord, nous devons faire remarquer que l'espèce décrite par Lespeschkin (871) sous le nom de *Bacillus Berestnewi* peut très bien être considéré comme un terme de transition entre les Actinomycées typiques et les espèces dont nous allons nous occuper. Nous avons vu que ce microorganisme, qui mériterait peut-être de former un genre à part, est très fréquemment ramifié, présentant des formes ramifiées cloisonnées et des formes ramifiées à structure continue. De plus ses éléments bacillaires peuvent, dans les conditions de végétation défectueuse, se désintégrer en oïdies susceptibles de germer et de donner naissance à de nouveaux bâtonnets. Nous avons vu que ces bacilles sont probablement comparables aux hyphes des Actinomycées, en train de donner naissance à des chaînettes de spores. Dans leurs cultures à partir d'un seul Bacille de Koch, M.-C. Kahn et J.-C. Torrey (865 *bis*, 865 *ter*) on signalé un processus analogue chez *Mycobacterium tuberculosis*.

Les espèces du genre *Cohnistreptothrix* se présen-

tent très fréquemment dans les cultures sous forme de filaments faiblement ramifiés. Chez *C. Israël* (Kruse), Lignières et Spitz (872 *bis*) insistent sur le fait que les éléments végétatifs des cultures apparaissent le plus souvent sous l'aspect de bâtonnets ressemblant aux Bacilles de la diphtérie; dans les vieilles cultures, on observe assez fréquemment des filaments pourvus de courtes ramifications. Le Bacille de Koch est parfaitement comparable aux éléments bacillaires des *Cohnistreptothrix* et beaucoup de formes géantes du parasite de la tuberculose peuvent être homologuées aux individus peu ramifiés des espèces du même genre. Ajoutons que les colonies de *Mycobacterium tuberculosis* rappellent beaucoup celles du microorganisme d'Israël.

Le parasite de la tuberculose semble donc posséder avec les Actinomycées typiques des affinités au moins aussi étroites que les *Cohnistreptothrix*. Comme les espèces de ce genre sont classées parmi les Actinomycées, il nous paraît logique de faire entrer aussi dans cette famille *Mycobacterium tuberculosis*.

Bacille tuberculeux et « acido-résistants »

Puisque le parasite de la tuberculose appartient à la famille des Actinomycées, nous devons aussi y classer les microorganismes, connus sous le nom d'« acido-résistants ». Ce groupe renferme les parasites de la lèpre et de la maladie léproïde des rats de Stefansky, l'agent de l'entérite hypertrophiante des bovidés, certaines races parasites des vertébrés

à sang-froid et une série de variétés saprophytes, dont nous avons donné la nomenclature à propos du Bacille de Koch. Il nous faut à présent examiner les relations entre le parasite de la tuberculose et ces microorganismes.

Ces variétés se présentent le plus souvent sous la forme de bâtonnets à contour un peu irrégulier et légèrement flexueux, dont le processus de multiplication végétative est analogue à celui qui s'observe chez le Bacille de Koch, du moins dans le cas du « Harnbacillus » étudié par H. Miehle (881). Les affinités tinctoriales des éléments bacillaires sont les mêmes dans les deux cas, les bâtonnets acido-résistants sont les plus fréquents, mais des individus non acido-résistants ont été signalés dans les colonies jeunes chez le Bacille de la tortue de Friedmann et chez le Bacille de la Thimothée; l'aspect granuleux des bâtonnets colorés a été mentionné chez le parasite de la lèpre et plusieurs espèces saprophytes; quelques auteurs ont observé des granules libres issus des formes bacillaires; l'aspect et la structure des colonies est semblable chez les acido-résistants et chez *Mycobacterium tuberculosis* avec présence d'un réticulum cyanophile. D'autre part, des formes ramifiées ont été constatées chez beaucoup d'« acido-résistants » et elles paraissent même plus fréquentes chez ces microorganismes que chez le parasite de la tuberculose; des éléments filtrables ont été signalés chez le Bacille de la Thimothée et chez le parasite de l'entérite hypertrophiante des bovidés. Enfin, au point de vue biologique, les aci-

do-résistants saprophytes provoquent des foyers actinophytiques dans les mêmes circonstances que *Mycobacterium tuberculosis*.

Les « acido-résistants » parasites des animaux à sang chaud sont nettement différents de l'agent de la tuberculose par leurs propriétés pathogènes ; nous ne croyons pas qu'il y ait lieu de rapporter à cette espèce, ainsi que le fait Foulerton (863), le microorganisme de Stefansky comme parasite de la tuberculose du rat.

Il n'en est pas de même des variétés signalées chez les vertébrés à sang froid et des « acido-résistants saprophytes ». Le problème de leur identité avec *Mycobacterium tuberculosis* s'est souvent posé. Bien que les arguments invoqués soient surtout d'ordre expérimental, nous croyons néanmoins devoir en dire quelques mots d'après les travaux récents de Nègre (883), de Calmette (854) et de Fontès (862).

Les variétés saprophytes peuvent se développer à la température du laboratoire ; elles ne provoquent des lésions tuberculeuses chez l'animal que dans certaines conditions expérimentales et encore ces lésions guérissent-elles vite. Quelques auteurs ont cru pouvoir les considérer comme des races saprophytes du parasite de la tuberculose. Toutefois Calmette fait remarquer que personne n'a réussi à transformer en Bacilles tuberculeux des acido-résistants libres dans la Nature, de même que personne n'a réussi à adapter *Mycobacterium tuberculosis* aux

températures basses, en lui faisant perdre la plus grande partie de son pouvoir pathogène.

Quant aux espèces parasites des animaux à sang-froid, qui ont été décrites comme Bacilles tuberculeux, la plus connue est le parasite de la tuberculose pisciaire de Bataillon, Dubard et Terre (851); elles représentent probablement des mélanges de *Mycobacterium tuberculosis* et de variétés saprophytes. En effet Weber et Taute (890), puis P. Petrow (885) ont démontré l'existence fréquente d'« acido-résistants » cultivables à températures basses dans l'organisme d'un grand nombre de vertébrés poecilothermes, poissons, lézards, serpents, grenouilles, où ils vivent en saprophytes inoffensifs. Il est probable que les colonies, obtenues à la température du laboratoire par les auteurs partisans de la race pisciaire du parasite de la tuberculose, résultaient du développement de ces microorganismes, tandis que la présence de Bacilles de Koch expliquait les résultats positifs des inoculations aux animaux à sang chaud. Il est d'ailleurs presque certain, d'après Calmette, que les premières carpes observées par Bataillon, Dubard et Terre avaient vécu dans une eau souillée par les crachats et les déjections d'un phtisique et présentaient des tumeurs contenant à la fois des Bacilles tuberculeux et des « acido-résistants » saprophytes.

Le parasite de la tuberculose est donc très proche des « acido-résistants », mais il représente une espèce bien distincte des variétés pathogènes et saprophytes. Il constitue avec eux un groupe homogène,

auquel Lehmann et Neumann (870) ont, avec raison, attribué une valeur générique. Le genre *Mycobacterium*, qui réunit toutes ces espèces, peut être caractérisé ainsi :

Eléments végétatifs les plus fréquents en forme de bâtonnets immobiles, à contour un peu irrégulier et flexueux, apparaissant souvent granuleux sur les préparations fixées et colorées et présentant le phénomène de l'acido-résistance. Formes ramifiées relativement peu rares. Colonies le plus souvent difficiles à dissocier sur les milieux solides, formant le plus souvent un voile sur les milieux liquides. Pas de liquéfaction de la gélatine. Formation de grains actinophytiques dans les tissus de l'hôte dans des circonstances spéciales.

Sous le nom de *Mycobacterium tuberculosis* (Koch), le parasite de la tuberculose viendra se placer auprès des espèces saprophytes *M. lacticola* Lehmann et Neumann, *M. phlei* Lehmann et Neumann, *M. eos* Buttner, *M. luteum* Soehgen.

Bacille tuberculeux et Corynebactéries

Au voisinage des Actinomycées, on classe souvent le genre *Corynebacterium* qui, par certains caractères rappelle aussi les Bactériacées. La position systématique de ce groupe reste encore incertaine.

On a souvent signalé des affinités entre le parasite de la tuberculose et les Corynebactéries. Les éléments bacillaires de ces microorganismes présentent, comme le Bacille de Koch, un contour irrégulier et légèrement flexueux et leur division scissi-

pare se réalise souvent suivant le même processus (H. Mische, 881); de plus, les individus âgés présentent, lorsqu'on les colore par les teintures d'aniline, un aspect granuleux; les corpuscules métachromatiques du Bacille diphtérique, qui sont légèrement acido-résistants, rappellent beaucoup par leur disposition et leur signification biologique les corpuscules chromophiles du Bacille de Koch et, comme ces derniers, ils peuvent se rencontrer à l'état libre hors du corps bacillaire. Certains auteurs ont signalé un aspect diphtéroïde aux bâtonnets non acido-résistants du parasite de la tuberculose; des formes ramifiées ont été mentionnées chez les agents de la diphtérie et de la morve, chez certains pseudo-diphtériques et chez l'espèce récemment décrite sous le nom de *Corynebacterium murisepticum* von Holzhausen; les formes géantes du parasite de la diphtérie ressemblent plus à celles de *Mycobacterium tuberculosis* que celles de l'agent de la morve; enfin, comme le parasite de la tuberculose, *Corynebacterium diphteriae* possède des éléments filtrables. Ajoutons toutefois que Lubarsch (873), expérimentant dans des conditions analogues à celles qui lui ont donné chez diverses Actinomycées des grains actinophytiques, n'en a pas obtenu, en utilisant le parasite de la diphtérie et le parasite de la morve.

Par l'ensemble de ses caractères, *Mycobacterium tuberculosis* rappelle beaucoup les Corynebactéries et surtout le parasite de la diphtérie; il en diffère surtout par l'acido-résistance de ses éléments végétatifs les plus fréquents.

Bacille tuberculeux et Bactériacées

Par la forme en bâtonnet non sporulé de ses éléments végétatifs les plus fréquents, *Mycobacterium tuberculosis* rappelle extérieurement les Bactéries de la famille des Bactériacées. Remarquons cependant que ce parasite se distingue par quelques caractères assez particuliers. Hugo Mische (881) fait valoir que ses formes bacillaires possèdent un contour irrégulier et quelque peu flexueux ; nous avons vu que fixés et colorés par les teintures d'aniline, ces bâtonnets apparaissent souvent granuleux. Nous avons déjà insisté sur les propriétés acido-résistantes du Bacille de Koch, qu'il est rare de rencontrer chez les Bactéries. Enfin, nous avons vu que le parasite de la tuberculose peut créer dans certaines conditions des grains actinophytiques.

Il n'en reste pas moins vrai qu'il existe des termes de passage entre les Bactériacées et ce parasite. *Corynebacterium diphtheriae* appartient à cette catégorie. Nous avons mentionné d'autre part des espèces à acido-résistance faible, qui sont peut-être intermédiaires entre le Bacille de Koch et les Bactéries non acido-résistantes. Tels sont les Bacilles de Czaplewski, de Fraenkel, de Neufeld II, d'Ørskov et Jensen.

Certaines espèces, qu'il est d'usage de rapporter aux Bactériacées, ont été considérées comme très proches, sinon comme identiques à *Mycobacterium tuberculosis*.

Nous devons tout d'abord nous occuper des microorganismes, qui provoquent des lésions tuberculeuses. Malassez et Vignal (876) se sont demandés si le Coccobacille, qu'ils ont découvert, ne représente pas un stade du même parasite que le Bacille de Koch. Bataillon et Terre (852) ont considéré comme un stade de *Mycobacterium tuberculosis* une variété de type Malassez-Vignal. Eberth (858) le premier a admis qu'il s'agissait de deux espèces distinctes et le Coccobacille des auteurs français a reçu le nom de *Bacterium pseudo-tuberculosis* (Pfeiffer). Bien que ce microorganisme puisse présenter dans les cultures des formes ramifiées, il paraît nettement distinct de celui de Koch ; non seulement la morphologie et les affinités tinctoriales des éléments végétatifs diffèrent du tout au tout, mais encore la croissance est plus rapide chez *B. pseudo-tuberculosis* et peut avoir lieu aux basses températures ; de plus l'affection que provoque cette espèce (pseudo-tuberculose) n'est pas absolument identique à celle qu'engendre *Mycobacterium tuberculosis*.

Depuis 1898, Ferran (859) considère comme un stade du parasite de la tuberculose un Bacille qui présenterait tous les caractères morphologiques et biologiques des espèces du groupe de *Bacterium coli*. Malgré la présence chez ces Bactéries de formes géantes et d'éléments filtrables, nous pensons avec Masur (877) qu'on ne peut guère regarder le microorganisme de Ferran et le Bacille de Koch comme deux stades du même parasite, car personne autre que le savant espagnol n'a réussi à transformer les

bâtonnets non acido-résistants de type *coli* en formes bacillaires de Koch. Il est possible que certaines variétés de Ferran représentent des microorganismes pseudo-tuberculeux.

Masur (877) fait la même réflexion à propos de la conception de Klebzow (866), qui admet un stade *Pasteurella* au parasite de la tuberculose.

Enfin nous devons ajouter que Laumonier (868) suppose que le parasite de la tuberculose pourrait dériver de la Bactérie des nodosités des Légumineuses, *Rhizobium radicicola* (Beyerinck). Cette conception, qui paraît surtout basée sur la présence d'individus ramifiés chez l'une et l'autre Bactérie, pourrait tout aussi bien être appliquée à d'autres espèces pourvues de formes mycéliennes. Nous la croyons très sujette à la critique.

Dans l'ensemble, les affinités entre le parasite de la tuberculose et les Bactériacées ne semblent pas très étroites et il paraît probable que le Bacille de Koch n'est pas un stade d'une espèce non acido-résistante de cette famille.

Bacille tuberculeux et Myxobactériacées

Bezançon et Philibert (853) ont cru à un moment qu'il convenait de classer l'agent de la tuberculose et les espèces affines auprès des Myxobactériacées, à cause, semble-t-il, de la présence chez ces microorganismes d'une formation réticulaire cyanophile. Malgré l'existence, chez certaines Myxobactéries (*Chondromyces crocatus* Berkeley) de formes fila-

menteuses et ramifiées et malgré les analogies admises par Magrou (874, 875) entre les foyers actinophytiques et les kystes myxobactériens, conception à notre avis très discutable, nous croyons qu'il n'y a aucune raison valable en faveur de ce rapprochement; les formes bacillaires du parasite de la tuberculose ne sont pas comparables aux éléments végétatifs des Myxobactéries, qui sont mobiles sans l'aide de cils, et le réticulum cyanophile ne nous paraît pas avoir le moindre rapport ni avec les pseudo-plasmodies, qui entourent les éléments végétatifs, ni avec l'enveloppe des kystes reproducteurs.

En somme, le parasite de la tuberculose doit être définitivement éloigné des Algues pour être classé parmi les Champignons. Dans ce groupement, ses affinités le font ranger parmi les Bactéries. Il ne présente aucun caractère de Myxobactériacées et ses relations avec les pseudo-tuberculeux, les espèces du groupe typhique, les *Pasteurella*, la Bactérie des nodosités des Légumineuses paraissent peu étroites. Ainsi que les « Bacilles acido-résistants », *Mycobacterium tuberculosis* doit être surtout rapproché des Actinomycées. Il présente aussi des affinités notables avec les Corynebactéries, qui sont probablement apparentées à la même famille.

CONCLUSIONS

I. Les formes sous lesquelles peut végéter le parasite de la tuberculose sont le Bacille de Koch, qui peut parfois se transformer en bâtonnet non acido-résistant, les formes géantes et les formes filtrables.

II. Les formes bacillaires représentent les éléments végétatifs les plus fréquents ; les formes géantes sont des bâtonnets modifiés ; on peut se demander si elles ne correspondent pas à une étape vers une forme reproductrice inconnue ; les images décrites comme des formes granulaires semblent être soit des bacilles très courts, soit des produits de désintégration des formes bacillaires ; les formes filtrables, qui apparaissent peut-être sous l'aspect de granules très fins, sont capables de régénérer des Bacilles de Koch.

III. Parmi les formations considérées comme des stades du parasite de la tuberculose, certaines ne semblent pas appartenir au cycle vital de ce microorganisme : les formes actinophytiques (corps en massue) paraissent représenter des concrétions éla-

borées par l'organisme de l'hôte; les formes symplasmes ne sont pas des formations vivantes, les formes moisissures sont des impuretés; il en est de même de la plupart des formes levures.

IV. La structure du parasite de la tuberculose a été étudiée surtout chez le Bacille de Koch. Quand on colore ce microorganisme par les teintures d'aniline, il apparaît souvent granuleux. Il n'a été possible d'y mettre en évidence ni appareil nucléaire, ni chondriôme, ni plastes; le vacuôme paraît représenté par des granulations ayant beaucoup d'analogies avec les corpuscules métachromatiques. Aucune des formes du parasite de la tuberculose ne possède de chlorophylle.

V. L'agent de la tuberculose présente plusieurs modes de reproduction: les Bacilles de Koch se multiplient végétativement par division scissipare; le parasite peut aussi se reproduire par l'intermédiaire des formes filtrables; la reproduction par des conidies analogues à celles des Actinomycées est probable; il n'existe aucun élément comparable aux spores bactériennes.

VI. Le parasite de la tuberculose présente des relations très étroites avec les microorganismes connus sous le nom de « Bacilles acido-résistants » et constitue avec eux un groupe homogène. Il possède aussi des affinités avec les Corynebactéries et avec les Actinomycées.

VII. Il convient de classer le parasite de la tuberculose dans le grand embranchement des Champignons, sous le nom de *Mycobacterium tuberculosis* ; ce microorganisme doit rentrer dans le même genre que les « acido-résistants » ; il peut être provisoirement rangé parmi les Bactéries, considérées comme des Champignons, au voisinage des Actinomycées.

VU :

Le Président de la thèse,

VU :

Le Doyen,

J. GUIART.

J. LÉPINE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 3 mai 1930.

Le Recteur

Président du Conseil de l'Université

JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE *

HISTORIQUE

1. S. ARLOING, *L'inoculabilité de la tuberculose humaine et les idées de M. R. Koch sur cette tuberculose et la tuberculose animale*, Acad. de Médecine, 24 déc. 1901, in *Bull.*, 3^e série, t. 46, p. 897.
2. BABÈS et LEVADITI, *Sur la forme actinomycosique du Bacille de la tuberculose*, Acad. des Sciences, 5 avr. 1897, in *C. R.*, t. 124, p. 791.
3. BATAILLON, DUBARD et TERRE, *Un nouveau type de tuberculose*, Soc. de Biol., 8 mai 1897, in *C. R.*, t. 49, p. 446.
4. *BEZANÇON et PHILIBERT, *Etude sur la structure des voiles du Bacille tuberculeux*, Soc. Et. Scient. sur la tuberculose, 12 mars 1914, in *Bull.*, 2^e série, t. 4, p. 32; C.R. in *Presse médicale*, 1914, p. 327.
5. CADIOT, GILBERT et ROGER, *Note sur la tuberculose des volailles*, Soc. de Biol., 11 oct. 1890; in *Mémoires*, t. 42, p. 92.

* Les mémoires, dont le titre est précédé d'un astérisque, n'ont pas été consultés directement.

6. CORNIL et BABÈS, *Les Bactéries et leur rôle dans l'étiologie, l'anatomie et l'histologie pathologique*, Paris, Alcan, 1^{re} éd., 1885; 2^e éd., 1886; 3^e éd., 1890.
7. DOSTAL, *Zur Stellung des Tuberkelbazillus im System der Mikroorganismen*, in *Wiener Med. Wochens.*, t. 63 (1913), n° 15, p. 933.
8. DROBA, *Die Stellung des Tuberkuloseerregers im System der Pilze*, in *Bullet. de l'Acad. des Sciences de Cracovie*, juillet 1901, p. 309.
9. *EASTWOOD, *Final report of the royal Commission of tuberculosis*, app. 5 (1911), cité par Zeyland (465).
10. *EBERTH, *Der Bacillus der Pseudo-tuberculose des Kaninchens*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 3 (1885), p. 719; cité par L. Langeron (238).
11. EHRLICH, Communication à la Soc. de Médecine interne de Berlin, 1^{er} mars 1882, in *Deutsche med. Wochens.*, t. 8 (1882), p. 269.
12. FERRAN, *Note relative aux aptitudes saprophytiques du Bacille de la tuberculose*, Acad. des Sciences, 11 oct. 1897, in *C. R.*, t. 125, p. 515.
13. *FISCHEL, *Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers*, Wien, Braunmüller, 1893; cité par Boudin (69).
14. FONTÈS, *Algumas considerações sobre a infeção tuberculosa e seu respectivo virus*, in *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, t. 2 (1910), p. 141.
15. J. GUIART, *La place du Bacille tuberculeux et des autres Bactéries dans la classification des Champignons*, in *Lyon médical*, 13 nov. 1927, t. 140, p. 469.
16. KARWACKI, *Mutations des Bacilles tuberculeux en Streptothrix*, Soc. polonaise de Biol., 20 juin 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 1152.
- 16 bis. KARWACKI, *Morphologie des Streptothrix obtenus par la transformation des Bacilles tuberculeux*, Soc. pol. de Biol., 14 nov. 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100 (1929), p. 214.

17. KLEBS, *Ueber Tuberkulose*, in *Prager Mediz. Wochens.*, t. 2 (1877), pp. 861 et 881.
18. KLEIN, *Ein weiterer Beitrag zur Ätiologie der Diphtherie*, in *Centrabl. für Bakt.*, t. 7 (1890), p. 785.
19. *R. KOCH, *Die Ätiologie der Tuberkulose*, Soc. de Physiologie de Berlin, 24 mars 1882, in *Berl. klin. Wochens.*, 1882, n° 15, p. 221; cité par Straus (188).
20. *R. KOCH, *Die Ätiologie der Tuberkulose*, in *Mittheil. aus dem kais. Gesundheitsamte*, t. 2 (1884), p. 1; cité par Straus (188).
21. R. KOCH, *La lutte contre la tuberculose envisagée à la lumière de l'expérience acquise dans le combat contre les autres maladies infectieuses*, Congrès britannique de la tuberculose, section de Bact., trad. in *Presse médicale*, 27 juillet 1901, t. 2, p. S 40¹.
22. LEDOUX-LEBARD, *Développement et structure des colonies du Bacille tuberculeux*, in *Arch. de Médecine expérim.*, 1^{re} série, t. 10 (1898), p. 337.
23. *MALASSEZ et VIGNAL, *Sur le microorganisme de la tuberculose zoogléique*, in *Arch. de Physiol.*, t. 2 (1884), p. 80; cité par Boudin (69).
24. METCHNIKOFF, *Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen*, in *Virchow's Archiv.*, t. 113 (1888), p. 63.
25. H. MIEHE, *Beiträge zur Biologie, Morphologie und Systematik des Tuberkelbacillus*, in *Zeitschr. für Hygien.*, t. 62 (1909), p. 131.
26. NOCARD et ROUX, *Sur la culture du Bacille de la tuberculose*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 1 (1887), p. 19.
27. *PETRI, *Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch*, in *Hyg. Rundsch.*, 15 août 1897; cité par Potet (174).
28. *PETRONE, *Il Bacillo di Koch nell essudato delle leptomeningite tuberculäre; proliferazione gemmipara delle spore*

1. Les expériences rapportées dans ce mémoire ont été réalisées en collaboration avec Schuetz.

- tubercolari,' in *Ressoc. Acad. med.-chir. di Napoli*, t. 38 (1884), p. 172 et *Gazzetta del Hosp.*, t. 7 (1885), p. 87; cité par Dalous (287).
29. REENSTIERNA, *Sur la vie non acido-résistante du parasite de la tuberculose*, in *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. 15 (1926), p. 309.
30. *RIVOLTA, *Sulla tubercolosi degli uccelli*, in *Giorn. di Anatomia e Fisiol.*, 1889, f. 1, p. 22; cité par Straus (188).
31. *SPINA, *Untersuchungen über die Entfärbbarkeit der mit Anilinfarben tingirten Bakterien*, in *Allgemeine Wien. med. Zeit.*, 1883, pp. 169, 181; cité par Potet (174).
32. TOUSSAINT, *Sur le parasitisme de la tuberculose*, Acad. des Sciences, 16 août 1881, in *C. R.*, t. 93, p. 350.
33. VAUDREMER, *Formes filtrantes des Bacilles tuberculeux*, Soc. de Biol., 9 juin 1923, in *C. R.*, t. 89, p. 80.
34. VILLEMEN, *Cause et nature de la tuberculose*, Acad. de médecine, 5 déc. 1865, in *Bullet.*, t. 31, p. 211.
35. *WEBER et TAUTE, *Die Kaltblütertuberkulose*, in *Tuberk. Arb. a. der kais. Ges. Gesundheitsamte*, fasc. 3 (1905), p. 110; cité par Calmette (73).

CHAPITRE I

36. *** *Remarques sur la coloration et la morphologie du Bacille de Koch*, laboratoire Dilt, in *Bullet. météorol. et médical de Leysin*, oct. 1924.
37. ALEXEIEFF, *Sur la structure des Bactéries; les mitochondries et les granulations métachromatiques chez les Bactéries et quelques autres Protistes*, Soc. de Biol., 13 oct. 1923, in *C. R.*, t. 89, p. 728.
38. F. ARLOING et R. BIOT, *Coloration du Bacille de Koch par le Ziehl-formol (méthode de C. Biot)*, Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 2 déc. 1913, in *Lyon médical*, t. 121 (1913), p. 1021.

39. F. ARLOING et DUFOURT, *Contribution à l'étude des formes filtrantes du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol. de Lyon, 15 juin 1925, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 93, p. 165.
40. F. ARLOING et DUFOURT, *Essai de culture du Bacille tuberculeux en eau ordinaire et en eau distillée*, Soc. de Biol. de Lyon, 19 déc. 1927, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98 (1928), p. 37.
41. F. ARLOING, DUFOURT et MALARTRE, *Etudes sur les variations morphologiques et pathogènes du Bacille de la tuberculose*, in *Paris médical*, 2 janv. 1926, p. 22.
42. F. ARLOING et MALARTRE, *Recherches histobactériennes comparatives sur des cultures de Bacilles tuberculeux, d'actinomyose et d'Aspergillus sur pomme de terre*, Soc. de Biol., 27 avr. 1925, in *C. R.*, t. 92, p. 1303.
43. F. ARLOING et MALARTRE, *Aspect des coupes de culture de Bacille tuberculeux sur pomme de terre*, Soc. de Biol., 27 juin 1925, in *C. R.*, t. 93, p. 225.
44. F. ARLOING et MELEK, *Sur les colorations de Ziehl, de Much et de Spengler et sur le procédé à l'antiformine pour la recherche du Bacille tuberculeux*, Congrès français de Médecine, 12^e session, Lyon 1911, t. 2, p. 317.
45. F. ARLOING et RICHARD, *Sur les corpuscules métachromatiques des Corynebactéries (Bacilles diphthériques et pseudo-diphthériques)*, in *Revue génér. de Botanique*, t. 33 (1921), p. 88.
46. S. ARLOING, *Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du Bacille de la tuberculose*, Acad. des Sciences, 9 mai 1898, in *C. R.*, t. 126, p. 1319.
47. S. ARLOING et P. COURMONT, *De l'obtention de cultures du Bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination*, Acad. des Sciences, 8 août 1898, in *C. R.*, t. 127, p. 312.
48. BABÈS, *Beobachtungen über die metachromatischen Körperchen, Sporenbildung, Verzweigung, Kolben- und Kapselbildung pathogener Bakterien*, in *Zeitschr. für Hygien.* t. 20 (1895), p. 412.

49. BABÈS, *Les corpuscules métachromatiques des Bacilles acido-résistants*, Soc. de Biol., 25 février 1910, in *C. R.*, t. 68, p. 315.
50. BABÈS et LEVADITI, cf. *Hist.*, n° 2.
51. BATAILLON, DUBARD et TERRE, cf. *Hist.*, n° 3.
52. BAUDRAN, *Analyse des Bacilles tuberculeux*, Acad. des Sciences, 12 mars 1906, in *C. R.*, t. 142, p. 657.
53. *BAUMGARTEN, *Beitrag zur Darstellungsmethode der Tuberkelbazillen*, in *Zeitschr. für wissenschaft. Mikroskopie*, t. 1 (1884), p. 51; cité par Straus (188).
54. BEAUVERIE, *Quelques propriétés des ascospores de Levures; technique pour leur différenciation*, Soc. de Biol., 6 janv. 1917, in *C. R.*, t. 69, p. 5.
55. BEAUVERIE, *Les corpuscules métachromatiques du Bacille diphtérique*, Soc. de Biol., 30 juin 1917, in *C. R.*, t. 69, p. 604.
56. BEAUVERIE et GUILLIERMOND, *Etude sur la structure du Botrytis cinerea*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 10 (1903), pp. 275, 311.
57. VON BEHRING, Communication au Congrès internat. pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1905, in *Presse médicale*, 7 oct. 1905, p. 641¹.
58. *BENIANS, *Observations of the Gram positive and acid-fast properties of Bacteria*, in *Journ. of Path. and Bacteriol.*, t. 17 (1912-13), p. 199; cité par Lobstein (138).
59. BESREDKA, *Culture des Bacilles tuberculeux sur jaune d'œuf*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 35 (1921), p. 291.
60. BEZANÇON et GRIFFON, *Culture du Bacille tuberculeux sur le jaune d'œuf gélosé*, Soc. de Biol., 9 mai 1903, in *C. R.*, t. 55, p. 603.
61. BEZANÇON, GRIFFON et PHILIBERT, *Recherche du Bacille tuberculeux dans le sang par homogénéisation du caillot*, Soc. de Biol., 10 janv. 1903, in *C. R.*, t. 55, p. 35.

1. Nous n'avons pas pu trouver ce mémoire dans les volumes des Communications du Congrès.

62. *BEZANÇON et PHILIBERT, *Bacilles héréditairement acido-résistants et Bacilles accidentellement acido-résistants*, Congrès internat. de la tuberculose, Paris, 1905, *Communications*, t. I, p. 148; cité par Philibert (170).
- 62 bis. *BEZANÇON et PHILIBERT, *Sur la nature de l'acido-résistance du Bacille tuberculeux*, Soc. Et. scient. sur la tuberculose, 14 nov. 1907, in *Bullet.*, p. 214; C. R. in *Bullet. médical*, t. 21 (1907), p. 1081.
63. *BEZANÇON et PHILIBERT, cf. *Hist.*, n° 4.
64. BEZANÇON et PHILIBERT, Communication à la 4^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Lausanne, 1924; C. R. in *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 5 (1924), p. 728.
65. BEZANÇON et PHILIBERT, *Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose*, in *Presse médicale*, 9 janv. 1926, p. 33.
66. *BIENSTOCK, *Zur Frage der sogenannten Syphilisbazillen und der Tuberkelbacillen*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 4 (1886), p. 193; cité par Goris (109).
67. *BITTROLFF et MOMOSE, *Zur Frage des granulären Tuberkulosevirus*, in *Deutsche mediz. Wochens.*, 1912, p. 16; cité par Minder (153).
68. BORREL, *Tuberculose pulmonaire expérimentale; étude anatomo-pathologique du processus obtenu par injection veineuse*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 7 (1893), p. 593.
69. BOUDIN, *Les variations morphologiques du microbe de la tuberculose*, Thèse de Méd., Paris, 1906.
70. BUC, *Sur la relativité du caractère aérobie du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 5 mai 1923, in C. R., t. 88, p. 1135.
71. BUC, *Sur la croissance du Bacille tuberculeux dans les milieux liquides*, in *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 5 (1924), p. 520.
72. *V. BURKE et M. DUNNING, *A new method of staining acid-fast Bacteria and spores*, in *Journ. of inf. diseases*,

- t. 34 (1924), p. 105; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, (1924), p. 703.
73. CALMETTE, *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux*, Paris, Masson, 1^{re} éd., 1920; 2^e éd., 1922; 3^e éd., 1928.
74. CALMETTE, *Sur la question du transformisme des Bacilles paratuberculeux et des Bacilles tuberculeux*. Rapport à la 4^e Conférence de l'Union internat. contre la tuberculose, Lausanne, 1924, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 22 (1924), p. 593 et *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 5 (1924), p. 716.
75. *CALMETTE et GUÉRIN, *Sur quelques propriétés du Bacille tuberculeux cultivé sur la bile*, Acad. des Sciences, 28 déc. 1908, in *C. R.*, t. 147, p. 1456; cité par Calmette (73).
76. COPPEN JONES, *Ueber die Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes und über die Kolbenbildung bei Aktinomykose und Tuberkulose*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 17 (1895), pp. 1 et 70.
77. CORNIL et BABÈS, cf. *Hist.*, n^o 6.
78. J. COURMONT, *Précis de Bactériologie*, Paris, Doin, 1^{re} éd., 1897; 2^e éd., 1903; 3^e éd., 1907; 5^e éd., 1926.
79. P. COURMONT et POTET, *Les Bacilles acido-résistants du beurre, du lait et de la nature comparés au Bacille de Koch*, in *Arch. de Médecine expér.*, 1^{re} série, t. 15 (1903), p. 83.
80. *COWIE, *The Sudan III stain for tubercle Bacillus*, in *New-York med. Journ.*, 1899, n^o 1, p. 16; cité par Philibert (170).
81. *CZAPLEWSKI, *Die Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillus*, Iéna, Fischer, 1891; cité par Straus (188).
82. *P. A. DANGEARD, *La métachromatine des Algues et des Champignons*, Soc. Bot. de France, 24 mars 1916, in *Bullet.*, t. 63, p. 95; cité par Petit (167).
83. DARZINE, *L'imprégnation à l'argent des Bacilles tubercu-*

- leux et du *Bacille bilié de Calmette*, Soc. de Biol., 19 juin 1926, in *C. R.*, t. 95, p. 194.
84. P. Armand DELILLE, MAYER, SCHAEFFER et TERROINE, *Culture du Bacille de Koch en milieu chimiquement défini*, Soc. de Biol., 8 févr. 1913, in *C. R.*, t. 74, p. 273.
85. P. DELORE, *Facteur acide-base et tuberculose pulmonaire; étude physiologique du terrain dans la tuberculose*, Thèse de Méd., Lyon 1926.
86. P. DELORE et ROSETTE, *Tuberculose et mycoses*, in *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 avr. et 5 mai 1927, t. 8, pp. 205 et 231.
87. DOPTER et SACQUÉPÉE, *Précis de Bactériologie*, Paris, Baillière et fils, 1^{re} éd., 1914; 2^e éd., 1921; 3^e éd., 1926.
88. *DORSET, *A new stain for the Bacillus tuberculosis*, in *New-York med. Journ.*, 1899, p. 148; cité par Cornet et Meyer in Kolle et Wassermann (131).
89. *DORSET, *The use of eggs as a medium for the cultivation of Bacillus tuberculosis*, in *Journ. of amer. Medicine*, t. 3 (1902), p. 555; cité par Calmette (73).
90. DUMAREST et MURARD, *Etude comparative des procédés de Ziehl et de Much (Gram modifié) pour la recherche du Bacille de Koch dans les crachats*, Congrès français de Médecine, 12^e session, Lyon 1911, t. 2, p. 314.
91. J. DUMONT, *Les formes hanséniennes du Bacille tuberculeux*, in *Paris médical*, 28 oct. 1928, p. 355.
92. EHRLICH, cf. *Hist.*, n° 11.
93. *ERNST, *Ueber den Bacillus xerosis und seine Sporenbildung*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 4 (1888), p. 25; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).
94. FEINBERG, *Ueber den Bau der Bakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 27 (1900), p. 417.
95. FERRAN, cf. *Hist.*, n° 12.
96. M. FICKER, *Wachstum der Tuberkelbacillen auf saueren Gehirnnährböden*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 27 (1900), pp. 504, 591.
97. *FISCHEL, cf. *Hist.*, n° 13.

98. FLÜGGE, *Die Mikroorganismen mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Infektionskrankheiten*, Leipzig, F. C. W. Vogel, 1886; voir aussi trad. française par Henrijean, Bruxelles, Manceaux, 1887.
99. FONTÈS, *Untersuchungen über die chemische Natur der den Tuberkelbacillen eigenen Fett- und Wachsarten und über das Phänomen der Säureresistenz*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 49 (1909), p. 317.
100. FONTÈS, *Estudos sobre a tuberculose*, in *Mem. do Inst. Oswaldo Cruz*, t. 2 (1910), p. 186.
101. FONTÈS et J. BARBOSA DA CUNHA, *Algumas observações sobre o Bacillo da tuberculose collocado em condições experimentaes proximas as condições saprophyticas*, in *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, suppl., novembre 1928, p. 73.
102. FOULERTON, *The Milroy lectures on the streptotrichoses and tuberculosis delivered before the Royal college of Physicians of London*, in *the Lancet*, 1910, t. 1: Lect. I, 26 févr., p. 551; Lect. II, 5 mars, p. 626; Lect. III, 19 mars, p. 769; voir surtout Lecture III.
- 102 bis. FRIEDMANN, *Der Schildkrötentuberkelbacillus*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 34 (1903), pp. 647 et 793.
103. *FRIEDRICH et NÆSSKE, *Studien über die Lokalisierung des Tuberkelbazillus bei direkter Einbringung in den Kreislauf (I Ventrikel) und über Actinomycesähnliche Wuchsformen der Bacillenherde im Tierkörper*, in *Ziegler's Beitr.*, t. 36 (1899), p. 470; cité par Boudin (69).
104. GASIS, *Ueber eine neue Reaktion der Tuberkelbacillen und eine darauf begründete differential diagnostische Färbungsmethode derselben*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 50 (1909), p. 111.
105. *GAUSS, *Babès-Ernst-Körperchen und Virulenz bei Bakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 31 (1902), p. 92; cité par Petit (167).
106. *V. GAVINA, *Contributo allo studio della tubercolosi, forma duratura del Bacillo tubercolare*, in *Boll. Soc. med.-*

- chir. di Pavia, 17 juillet 1908; *C. R.* in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 6 (1908), p. 989.
107. *DE GIACOMI, *Die diagnostische Bedeutung des Nachweises der Tuberkelbacillen in Stuhl*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 1 (1883), p. 145; cité par Straus (188).
108. GIBIER, *Réaction colorante du Bacillus tuberculosis sur d'autres microbes*, Soc. de Biol., 24 juillet 1897, in *C. R.*, t. 49, p. 798.
109. GORIS, *Composition chimique du Bacille tuberculeux*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 34 (1920), p. 497; le chapitre ayant trait à l'acido-résistance a été rédigé en collaboration avec Liot.
- 110.* GOTTSTEIN, *Die Beeinflussung des Farbeverhaltens von Mikroorganismen durch Fette*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 4 (1886), p. 252; cité par Goris (109).
111. *GRAM, *Ueber die isolirte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparate*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 2 (1884), p. 185; cité par Straus (188).
- 111 bis. GRIMME, *Die wichtigsten Methoden der Bakterienfärbung*, in *Centrabl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 32 (1902), pp. 1, 81, 161, 241, 321; cité par Petit (167).
112. *GUILLIERMOND, *Contribution à l'étude de l'épithélium des Ascomycètes et recherches sur les corpuscules métachromatiques des Champignons*, in *Ann. de Mycologie*, t. 3 (1903); cité par Petit (167).
113. GUILLIERMOND, *A propos de la communication de M. Behring au Congrès de la tuberculose*, in *Lyon médical*, 22 oct. 1905, t. 105, p. 634.
- 113 bis. GUILLIERMOND, *Les corpuscules métachromatiques ou grains de volutine*, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 4 (1906), pp. 145 et 194.
114. GUILLIERMOND, *La cytologie des Bactéries*, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 5 (1907), pp. 273 et 321.
115. GUILLIERMOND, *Contribution à l'étude cytologique des Bacilles endospores*, in *Arch. für Protistenkunde*, t. 12 (1908), p. 9.

- 115 bis. GUILLIERMOND, *Nouvelles recherches sur la structure des Cyanophycées*, in *Revue génér. de Botanique*, t. 38 (1926), pp. 129, 177.
116. *GUTSTEIN, *Ueber die färberische Darstellung des Bakterienektoplastmas; das Ektoplasma der Bakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 93 (1924), pp. 233, 393; cité par Darzine (83).
- 116 bis. F.-E. HAAG, *Die saprophytischen Mykobakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 71 (1927), p. 1.
117. *HAMMERSCHLAG, *Bakteriologisch-chemische Untersuchungen über Tuberkelbacillen*, in *Centralbl. für klin. Medicin*, t. 12 (1891), p. 9; cité par Lobstein (138).
118. *HARTMANN, *Die Konstitution der Protistenkerne und ihre Bedeutung für die Zellenlehre*, Iena, G. Fischer, 1911; C.R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 50 (1911), p. 649.
119. HAWTHORN, *Cultures homogènes du Bacille de la tuberculose sur eau peptonée*, Réunion biologique de Marseille, 17 mars 1903, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 55, p. 398.
120. HAWTHORN, *De l'apparition de corps sphériques ressemblant à des spores sur le Bacille tuberculeux cultivé en eau peptonée*, Réunion biologique de Marseille, 17 mars 1903, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 55, p. 399.
121. *HELBING, *Erklärungsversuch über die spezifische Färbbarkeit der Tuberkelbazillen*, in *Deutsche med. Wochens.*, 1900, Vereinsbeilage, p. 133; cité par Goris (109).
122. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX, *La coloration du Bacille de Koch par le bleu de Nil*, Soc. de Biol., 12 mai 1928, in *C. R.*, t. 98, p. 1379.
123. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX, *Histochimie du Bacille de Koch*, Soc. de Biol., 19 mai 1928, in *C. R.*, t. 98, p. 1529.
124. *JACOBSON, *Sur une réaction colorante des acides gras*, Soc. de Biol., 6 janv. 1906, in *C. R.*, t. 60, p. 24; cité par Lobstein (138).
125. KARWACKI et BIERNACKI, *Action in vitro de quelques subs-*

- tances chimiques sur le développement des Bacilles tuberculeux*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 39 (1925), p. 476.
126. KARWACKI et E. BOGACKA-GUTENTAG, *Acido-résistance de Bacilles typhiques*, Soc. polonaise de Biol., 23 juin 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, p. 924.
- 126 bis. KAST, *Der Tuberkelbacillus im Lichte einer neuen Färbungsmethode*, in *Schweizerische med. Wochens.*, 12 janv. 1929, n° 2, p. 42.
127. *KIMLA, POUPÉ et VESELY, *Contribution à la biologie et à la morphologie du Bacille de la tuberculose*, in *Revue de la tuberculose*, t. 6 (1898), p. 25 ; cité par Boudin (69).
128. KIRCHENSTEINS, *Sur la structure et le mode de développement du Bacille tuberculeux*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 36 (1922), p. 416.
- 128 bis. *KLEBS, *Ueber heilende und immunisierende Substanzen aus Tuberkelbacillenkulturen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 20 (1896), p. 499 ; cité par Goris (109).
129. *R. KOCH, cf. *Hist.*, n° 19.
130. *R. KOCH, cf. *Hist.*, n° 20.
- 130 bis. *R. KOCH, *Ueber neue Tuberkulinpräparate*, in *Deutsche med. Wochens.*, 1897, p. 209 ; voir aussi trad. française in *Presse médicale*, 1897, p. 159 ; cité par Goris (109).
131. KOLLE et WASSERMANN, *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, Iena, Gustav Fischer, 1903. Voir surtout E. Gotschlich, *Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen*, t. I, p. 29, et suppl. I, p. 1 ; Cornet et Meyer, *Tuberkulose*, t. 2, p. 78 ; A. Weber, *die Tuberkulose des Menschen und der Tiere*, suppl. II, p. 107.
132. KROMPECHER, *Untersuchungen über das Vorkommen metachromatischer Körnchen bei sporentragenden Bakterien*, in *Centrabl. für Bakt.*, I Abt., t. 30 (1901), pp. 385 et 425.
133. *KÜNSTLER et BUSQUET, *Observations sur la structure des Bactériacées et des organismes voisins*, Bordeaux, 1897 ; cité par Macé (141 bis).

134. LEDOUX-LEBARD, cf. *Hist.*, n° 22.
- 134 bis. LEGROUX et MAGROU, *Etat organisé des colonies bactériennes*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 34 (1920), p. 417.
135. LEHMANN et NEUMANN, *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologische Diagnostik*, Munich, Lehmann, 1^{re} éd., 1896; 4^e éd., 1907; 7^e éd., 1926.
136. *LICHTHEIM, *Zur diagnostischen Verwertung der Tuberkelbacillen*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 1 (1883), p. 4; cité par Straus (188).
137. LIGNIÈRES et SPITZ, *Contribution à l'étude, à la classification et à la nomenclature des affections connues sous le nom d'actinomycose*, Congrès médical internat., 14^e session, Madrid, 1903, t. 2, p. 255 et *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 35 (1904), pp. 294, 452.
138. LOBSTEIN, *Recherches biochimiques sur le Bacille tuberculeux*, Thèse de Sciences nat., Strasbourg 1922.
139. LÖHNIS et FRED, *Textbook of agricultural Bacteriology*, New-York, Mc Graw Hill book Company, 1923.
140. LUBARSCH, *Zur Kenntniss der Strahlenpilze*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 31 (1899), p. 187.
141. *A. et F. LUMIÈRE, *Sur des milieux de culture solides (foie et rate) éminemment favorables au développement des Bacilles de la tuberculose*, Soc. de Biol., 24 mars 1906, in *C. R.*, t. 60, p. 568; cité par Calmette (73).
- 141 bis. MACÉ, *Traité pratique de Bactériologie*, Paris, Baillière et Fils, 1^{re} éd., 1889; 3^e éd., 1897; 4^e éd., 1901; 6^e éd., 1912-13.
142. *MAFFUCCI, *Die Hühnertuberkulose*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 11 (1892), p. 445; cité par Boudin (69).
- 142 bis. MALARTRE, *Acquisitions récentes concernant le Bacille de Koch*, Thèse de Méd., Lyon 1927.
143. MANCEAUX, *Bacille tuberculeux et sulfate de magnésie*, Soc. de Biol., 28 juin 1924, in *C. R.*, t. 91, p. 255.
144. MARCHOUX, *La lèpre de l'homme et la lèpre du rat*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 37 (1923), p. 342.

145. MARMOREK, *Contribution à l'étude de la culture et des réactions colorantes du Bacille tuberculeux*, Congrès médical internat., 13^e session, Paris, 1900; in *C. R. Sect. Bactériol.*, p. 71.
146. MARPMANN, *Zur Morphologie und Biologie des Tuberkelbazillus*, in *Centralbl. für Bakt.*, I. Abt., t. 22 (1897), p. 582.
147. *H. MARTIN, *Note sur la culture du Bacille de la tuberculose*, in *Arch. de Médecine expér.*, t. 1 (1889), p. 77; cité par Lobstein (138).
148. MAS Y MAGRO, *Sobre la presencia de granulos cianofilos en el Bacillo de la tuberculosis*, in *Semana medica*, 13 juin 1912, p. 1104.
149. METCHNIKOFF, cf. *Hist.*, n° 24.
150. *A. MEYER, *Orientirende Untersuchungen über Verbreitung, Morphologie und Chemie des Volutins*, in *Botanische Zeitung*, t. 62 (1904), I Abt., p. 113; cité par Petit (167).
151. H. MIEHE, cf. *Hist.*, n° 25.
152. MIGULA, *System der Bakterien*, Iena, Fischer, 1898 et 1900.
153. MINDER, *Ueber morphologische und tinktorielle Besonderheiten bei Tuberkelbacillus vom Typus gallinaceus unter spezieller Berücksichtigung der Granula*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 77 (1916), p. 113.
154. MOUREAU et GRUVEL, *Essais de culture du Bacille tuberculeux sur des extraits glycerinés d'organes*, Soc. de Biol. de Bordeaux, 6 juillet 1921, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, p. 591.
155. M. MOZER, *La recherche du Bacille de Koch dans les tubercules externes*, Soc. de Biol., 6 nov. 1920, in *C. R.*, t. 83, p. 1379.
156. *MUCH, *Ueber die granuläre nach Ziehl nicht färbbare Form des Tuberkulosevirus*, in *Beitr. zur Klinik der Tuberkulose*, t. 8 (1906), p. 85; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 42 (1909), p. 73.

157. *MUCH, *Ueber die nicht sauerfesten Formen des Kochschen Tuberkelbacillus*, in *Beitr. zur Klinik der Tuberkulose*, t. 8 (1907), p. 357; C. R. in *Centrabl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 42 (1909), p. 76.
158. NAKANISHI, *Ueber den Bau der Bakterien*, in *Centrabl. für Bakt.*, I Abt., t. 30 (1901), pp. 97, 145, 193, 225.
159. *NEELSEN, *Lehrbuch der allgemeine Pathologie*, 1894; cité par Cornet et Meyer in Kolle et Wassermann (131).
160. *NEISSER, *Zur Differentialdiagnose des Diphtheriebacillus*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 24 (1897), p. 443; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).
161. NOCARD, *Les tubercules animales*, Encyclopédie Léauté, Paris, Masson.
162. NOCARD et ROUX, cf. *Hist.*, n° 26.
163. ØRSKOV, *Recherches sur l'acido-résistance du Bacille de Koch*, Soc. danoise de Biol., 5 oct. 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, p. 1115.
164. ØRSKOV et JENSEN, *Observation relative à la question de l'acido-résistance variable chez un Bacille*, Soc. danoise de Biol., 5 oct. 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, p. 1113.
165. PAWLOWSKI, *Culture des Bacilles de la tuberculose sur la pomme de terre*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 2 (1888), p. 303.
166. PETIT, *Contribution à l'étude cytologique et taxinomique des Bactéries*, Acad. des Sciences, 15 mars 1926, in *C. R.*, t. 182, p. 717.
167. PETIT, *Contribution à l'étude cytologique et taxinomique des Bactéries*, Thèse de Sciences nat., Paris, 1928, in *Ann. Service botanique de Tunis*, 1928.
168. *PETRI, *Zur Färbung des Kochschen Bacillus in Sputis*, in *Berl. klin. Wochens.*, 26 nov. 1883; cité par Van Ermangen (195).
169. *PETROFF, *A new and rapid method for the isolation and cultivation of tubercle Bacilli directly from the sputum and feces*, in *Journ. of experim. Medicine*, t. 21 (1915), p. 38; cité par Calmette (73).

170. PHILIBERT, *Les pseudo-bacilles acido-résistants*, Thèse de Méd., Paris, 1908.
171. PIÉRY et MANDOUL, *Les variations morphologiques et numériques du Bacille de Koch et la séméiologie de la tuberculose pulmonaire*, in *Arch. génér. de Médecine*, 1905, t. 1, p. 1173.
172. PINOY, *Actinomycoses et mycétomes*, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 11 (1913), pp. 929 et 977.
173. PIORKOWSKY, *Ueber eine Modifikation der Diphtheriebacillenfärbung*, Berl. med. Gesellschaft, 19 déc. 1900, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 29 (1901), p. 63.
174. POTET, *Etude sur les Bactéries dites « acidophiles »*, Thèse de Méd., Lyon, 1902.
175. *PROSKAUER et BECK, *Beiträge zur Ernährungsphysiologie des Tuberkelbacillus*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 18 (1894), p. 128; cité par Lobstein (138).
176. REENSTIERNA, cf. *Hist.*, n° 29.
177. ROCHAIX et COLIN, *Coloration du Bacille tuberculeux et granulations de Much; non spécificité de ces granulations*, Acad. des Sciences, 26 déc. 1911, in *C. R.*, t. 153, p. 1530.
178. S. ROSENBLAT, *Vergleichende Untersuchungen über neuere Färbungsmethoden der Tuberkelbacillen nebst einem Beitrag zur Morphologie dieser Mikroorganismen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 58 (1911), p. 173.
179. ROSETTE, *Tuberculose et mycoses*, Thèse de Méd., Lyon, 1928.
180. *SANDER, *Ueber das Wachstum von Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden*, in *Arch. für Hygien*, t. 16 (1892-93), p. 238; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, t. 13 (1893), p. 732.
181. SARTORY, *Champignons parasites de l'homme et des animaux*, Paris, Lefrançois, 1920-1923.
182. SARTORY et BAILLY, *Les mycoses pulmonaires et leurs parasites*, Paris, Editions Clinique et Laboratoire, 1923.
183. *SAUTON, *Sur la nutrition minérale du Bacille tuberculeux*

- Acad. des Sciences, 28 oct. 1912, in *C. R.*, t. 155, p. 860; cité par Lobstein (138).
184. H. DE SCHRËTTER, *Essai de culture du Bacille de la lèpre*, 3^e Conférence internat. de la lèpre, Strasbourg 1923, *Communications et débats*, p. 120.
- 184 bis. *SCHUCHARDT et KRAUSE, *Ueber das Vorkommen der Tuberkelbacillen bei fungösen und scrophulösen Entzündungen*, in *Fortschr. der Medicin*, t. 1 (1888), n^o 9, p. 277; cité par Cornil et Babès (6).
185. SCHULZE, *Untersuchungen über die Strahlpilzformen des Tuberkuloseerregers*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 31 (1899), p. 163.
186. *SCHUMOWSKI, *Etude sur les Bacilles tuberculeux cultivés sur milieux dépourvus d'albumine*, Trav. du labor. de Pathol. génér. de l'Université imp. de Warschau, 1^{re} livr. (russe); *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 26 (1899), p. 155.
187. *SPENGLER, *Neue Färbemethoden für Perlsucht- und Tuberkelbacillen und deren Differentialdiagnose*, in *Deutsche med. Wochens.*, 1907, p. 337; cité par Calmette (73).
188. STRAUS, *La tuberculose et son Bacille*, Paris, Rueff, 1895.
189. SWELLENGREBEL, *Zur Kenntniss der Cytologie von Bacillus maximus buccalis (Miller)*, in *Centralbl. für Bakt.*, Abt. II, t. 16 (1906), pp. 617, 673.
190. SWELLENGREBEL, *Sur la cytologie comparée des Spirochètes et des Spirilles*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 21 (1907), pp. 448 et 562.
191. *THAXTER, *On the Myxobacteriaceae a new order of Schizomycetes*, in *Botanical Gazette*, t. 17 (1892), p. 389; cité par Pinoy (379).
192. *THOMASCZEWSKI, *Ueber das Wachstum der Tuberkelbacillen auf Kartoffelhaltigen Nährböden*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 32 (1899), p. 247; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 27 (1900), p. 166.
193. *UNNA, *Der Fettgehalt der Lepra- und Tuberkelbacillen*, in *Deutsche med. Zeitschr.*, 1896, n^o 99-100, p. 1037;

- cité par Goris. (109) et par Cornet et Meyer, *in* Kolle et Wassermann (131).
194. *VAILLANT, *Sur le Bacille tuberculeux cultivé en milieu sucré*, Soc. de Biol., 28 avr. 1906, in *C. R.*, t. 60, p. 741 ; cité par Lobstein (138).
195. VAN ERMANGEN, *Manuel de technique de Microbiologie*, Paris, Steinheil, 1887.
196. VAUDREMER, *Le Bacille tuberculeux, études bactériologiques, cliniques et thérapeutiques*, Paris, les Presses Universitaires de France, 1927.
197. M.-P. WEIL, *Les granulations de Much*, in *Revue de la tuberculose*, 2^e série, t. 10 (1913), p. 412.
198. *WEYL, *Zur Chemie und Toxikologie des Tuberkelbacillus*, in *Deutsche med. Wochens.*, 1891, n^o 7, p. 256 ; cité par Lobstein (138).
199. WHERRY, *Some chemical conditions favoring the production of spores in B. tuberculosis*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 70 (1913), p. 115.
200. *YERSIN, *Etude sur le développement du tubercule expérimental*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 2 (1888), p. 245 ; cité par Calmette (73).
201. ZIEHL, *Zur Färbung des Tuberkelbacillus*, in *Deutsche med. Wochens.*, t. 8 (1882), p. 451.
202. ZIEHL, *Ueber die Färbung des Tuberkelbacillus*, in *Deutsche med. Wochens.*, t. 9 (1883), p. 247.

CHAPITRE II

203. *ARIMA, AOYAMA et OHNAVA, *Ueber ein neues spezifisches Tuberkuloseschutz-und-heilmittel*, in *Deutsche med. Wochens.*, 1924, n^o 21, p. 666 et *Zeitschr. für Tuberkulose*, t. 41 (1924-25), p. 165 ; cité par Kirchner (233) et Masur (242).
- 203 bis. F. ARLOING et DUFOUT, *cf.* Chap. I, n^o 40.

204. F. ARLOING et MALARTRE, *cf.* Chap. I, n° 43.
205. S. ARLOING et P. COURMONT, *Le sérodiagnostic de la tuberculose*, in *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} déc. 1900, t. 73, p. 1467.
206. AUCLAIR, *Les modifications du Bacille tuberculeux humain; aptitude du Bacille de Koch à se transformer en saprophyte*, in *Archiv. de Médecine expér.*, t. 15 (1903), p. 409.
207. BATAILLON et TERRE, *Tuberculose et pseudo-tuberculose*, Acad. des Sciences, 14 févr. 1898, in *C. R.*, t. 126, p. 538.
208. BATAILLON et TERRE, *La tuberculose au point de vue morphologique*, Soc. de Biol., 8 juillet 1899, in *C. R.*, t. 51, p. 608.
209. BLARINGHEM, *Les transformations brusques des êtres vivants*, Paris, Flammarion, 1911.
210. CALMETTE, *cf.* Chap. I, n° 73.
211. CANTACUZÈNE, *Recherche sur l'infection expérimentale par les Bacilles paratuberculeux (Bacille de Thimotheé)*, Congrès internat. de la tuberculose, Paris, 1905, *Communications*, t. 1, p. 158.
212. P.-Armand DELILLE, Discussion à propos de la communication de Vaudremer (248), Soc. de Biol., 5 févr. 1921, in *C. R.*, t. 84, p. 261.
213. *DE VRIES, *Species and varieties; their origine by mutation*; Londres et Chicago, D. Trembly Mac Dougal, 1905; cité par Blaringhem (209).
214. DOSTAL, *Zur Stellung des Tuberkelbacillus im System der Mikroorganismen*, in *Wiener med. Wochens.*, t. 60 (1910), n° 36, p. 2098.
215. *DUFFY, *A study of the bacterial etiology of tuberculosis; experiments with non acid-fast microorganisms from tuberculous sputum*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, t. 16 (1927), p. 330; *C. R.* in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 26, (1928), p. 61.
216. DUHOURCAU, *Sur le saprophytisme du Bacille de Koch*;

nouvelle pathogénie de la tuberculose; vaccination anti-tuberculeuse, Thèse de Méd., Bordeaux, 1906.

217. FERRAN, cf. *Hist.*, n° 12.
218. *FERRAN, *Nouvelles découvertes sur le Bacille de la tuberculose, sa transformation en saprophyte vulgaire et son rapprochement du genre Colibacille*, Barcelone, 1897; C. R. in *Centralblatt für Bakt.*, I Abt., t. 22 (1897), p. 483.
219. *FERRAN, *Ueber einige neue Entdeckungen bezüglich des Bacillus der Tuberkulose und der Frage der Prophylaxe und Heilung dieser Krankheit*, in *Wiener klin. Wochens.*, 1898, p. 679; C. R. in *Centrabl. für Bakt.*, I Abt., t. 24 (1898), p. 845.
220. FERRAN, *Recherches sur la tuberculose et son Bacille; nouvelle étiologie de cette maladie et solution pratique du problème de la vaccination antituberculeuse*, in *Revue de Médecine*, t. 21 (1901), p. 1009 et t. 22 (1902), p. 54.
221. FERRAN, *Note sur les modifications du Bacille de Koch*, in *Arch. de Médecine expériment.*, 1^{re} série, t. 15 (1903), p. 753.
222. FERRAN, *Etude sur le saprophytisme des Bacilles tuberculogènes et sur la vaccination antituberculeuse*, Congrès internat. de la tuberculose, Paris, 1905, *Communications*, t. 1, p. 170.
223. FERRAN, *Sur l'obtention de la tuberculose inflammatoire, de tubercules et de Bacilles acido-résistants de Koch au moyen de l'inoculation de Bactéries non acido-résistantes*, Soc. de Biol., 29 juin 1912, in *C. R.*, t. 72, p. 1072.
224. FERRAN, *Les mutations bacillaires*, Barcelone, Inst. Ferran, 1923.
225. FONTÈS, *Saprophytismo do Bacillo tuberculoso*, Rapport présenté au 2^e Congrès Pan-Américain de la tuberculose, Rio de Janeiro, 1929, in *Mém. Inst. Oswaldo Cruz*, suppl., 31 août 1929, p. 205.
226. FRIEDMANN, cf. Chap. I, n° 102 bis.
227. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX, *Endoparasitisme cellu-*

- laire du *Bacille tuberculeux*; les cellules géantes ne sont que des mycétoctes, Soc. de Biol., 13 avr. 1929, in *C. R.*, t. 100, p. 996.
228. JELIN, *Ueber filtrierbare Formen des Thimotheebazillus*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 103 (1927), p. 325.
229. *M.-C. KAHN, *A developmental cycle of the tubercle Bacillus as revealed by single cell studies*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, août 1929, t. 20, p. 150; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 27 (1929), p. 855.
230. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *The developmental cycle of the tubercle Bacillus as revealed by single cell studies*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, déc. 1928, t. 18, p. 815; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 27 (1929), p. 289.
231. KARWACKI, *Saprophytisme des Bacilles tuberculeux*, Soc. polonaise de Biol., 27 févr. 1929, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100, p. 1152.
232. *KEDROWSKY, *The microbiology of leprosy Bacillus*, in *Journ. of trop. Med. and Hyg.*, 1928, n° 2; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 90 (1928), p. 238.
233. *KIRCHNER, *Studien zur Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers; III nicht säurefesten Formen in Saponinglycerinbouillonkulturen*, in *Beitr. zur Klin. der Tuberkulose*, t. 70 (1928), p. 385; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 92 (1929), p. 542.
234. *KLEBZOW, *Evolution du Bacille tuberculeux*, Communication au 2^e Congrès des Bactériologistes et Epidémiologistes russes, Moscou, avr. 1912; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 53 (1912), p. 331; cité aussi par Masur (242).
235. KLEIN, *Zur Kenntnis der Verbreitung des Bacillus tuberculosis und pseudotuberculosis in der Milch sowie der Biologie des Bacillus tuberculosis* in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 28 (1900), p. 111,
236. *KOSTYRKO, Communication au Congrès de la tuberculose, 1923 (russe); cité par Masur (242).

237. *KUMBARY, *Sur une nouvelle forme de croissance des Bacilles de la tuberculose intéressante pour la question de l'immunité dans cette maladie*, in *Hygiëna i Sanitarija*, 1910, n° 1 (russe); cité par Masur (242).
238. LÉON LANGERON, *Contribution à l'étude des pseudo-tubercules microbiennes*, Thèse de Méd., Lyon, 1916.
239. LEDOUX-LEBARD, cf. *Hist.*, n° 22.
240. MACHADO, ' *Nouveau procédé pour priver le Bacille de Koch de son acido-résistance*, Soc. brésilienne de Biol., 10 nov. 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 97 (1927), p. 484.
241. MARMOREK, cf. Chap. I, n° 145.
242. MASUR, *Zur Biologie des Tuberkelbacillus; II Mittheilung*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 112 (1929), p. 83.
243. ERSKOV, cf. Chap. I, n° 163.
244. PHILIBERT, cf. Chap. I, n° 170.
245. REENSTIERNA, *Le Bacille de la lèpre*, 3^e Conférence internat. de la lèpre, Strasbourg, juillet 1923; *Communications et débats*, p. 132.
246. REENSTIERNA, cf. *Hist.*, n° 29.
247. *SWEANY, *The regeneration of acidfastness in apparently degenerated tubercle Bacilli*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, t. 18 (1928), p. 630; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 27 (1929), p. 12.
248. VAUDREMER, *Un Bacille tuberculeux humain, un Bacille tuberculeux bovin acido-résistants facultatifs*, Soc. de Biol., 5 févr. 1921, in *C. R.*, t. 84, p. 259.
249. VAUDREMER, *Le Bacille de la tuberculose Sclerothrix Kochii*, in *Paris médical*, 5 janv. 1924, p. 26.
250. VAUDREMER, *Recherches sur le développement du Bacille tuberculeux et la vaccination antituberculeuse du cobaye*, Acad. de Médecine, 4 mai 1926, in *Bullet.*, 3^e série, t. 95, p. 440.
251. VAUDREMER, cf. Chap. I, n° 196.
252. WHERRY, cf. Chap. I, n° 199.

C H A P I T R E I I I

253. ABBOTT et GILDERSLEEVE, *On the branching occasionally exhibited by Bacillus diphteriae*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 35 (1904), p. 273.
254. ALMQUIST, *Biologie der Typhusbakterie und Escherischen Bakterie*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 15 (1893), p. 283.
255. F. ARLOING et DUFOURT, *Obtention de formes mycéliennes du Bacille tuberculeux*, Soc. méd. des Hopitaux de Lyon, 19 mai 1925, in *Lyon médical*, t. 136 (1925), p. 443.
256. F. ARLOING et DUFOURT, *Polymorphisme du Bacille tuberculeux; formes mycéliennes ramifiées*, Soc. d'Et. scient. sur la tuberculose, 13 juin 1925, in *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 6, p. 517.
257. F. ARLOING et DUFOURT, *Variations morphologiques du virus tuberculeux · données qui s'en dégagent*, Soc. méd. des Hopitaux de Lyon, 31 mai 1927, in *Lyon médical*, t. 140, p. 463.
258. F. ARLOING et DUFOURT, *cf.* Chap. I, n° 40.
259. F. ARLOING, DUFOURT et MALARTRE, *cf.* Chap. I, n° 41.
260. F. ARLOING et Lucien THÉVENOT, *Action des sels de terres rares sur le développement et la morphologie du Bacille tuberculeux humain en cultures homogènes*, Soc. Et. scient. sur la tuberculose, 14 mai 1921; cité par F. Arloing et Dufourt (256).
261. S. ARLOING, *Variations morphologiques du Bacille de la tuberculose de l'homme et des mammifères obtenues artificiellement*, Acad. des Sciences, 20 janv. 1908, in *C. R.*, t. 146, p. 100.
262. S. ARLOING, *Variabilité du Bacille de la tuberculose*, in *Revue de la tuberculose*, 2^e série, t. 5 (1908), p. 1.

263. S. ARLOING et CHANTRE, *Sur les variations morphologiques et pathogéniques de l'agent de l'infection purulente chirurgicale*, in *Arch. de Physiol.*, 5^e série, t. 7 (1895), p. 610.
264. BABÈS, *cf.* Chap. I, n^o 48.
- 264 bis BABÈS et LEVADITI, *cf. Hist.*, n^o 2.
265. BABÈS et LEVADITI, *Sur la forme actinomycosique du Bacille de la tuberculose*, in *Arch. de Médecine expérim.*, 1^{re} série, t. 9 (1897), p. 1041.
266. BARTHEL, *Contribution à la recherche des causes de la formation des bactéroïdes chez les Bactéries des Légumineuses*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 35 (1921), p. 634.
267. BATAILLON, DUBARD et TERRE, *cf. Hist.*, n^o 3.
268. BATAILLON et TERRE, *cf.* Chap. II, n^o 208.
269. BEAUVERIE, *Etudes sur le polymorphisme des Champignons, influence du milieu*, Thèse de Sciences nat., Lyon, 1900.
270. BEAUVERIE, *Polymorphisme et place dans la classification de l'Azotobacter chroococcum*, Assoc. franç. pour l'avancement des sciences, C. R. de la 49^e session, Grenoble, 1925, p. 361.
271. *BERNHEIM et FOLGER, *Ueber verzweigte Diphtheriebakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 20 (1896), p. 1; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).
272. BONNIER et LECLERC DU SABLON, *Cours de Botanique*, Paris, Librairie générale de l'Enseignement.
273. *BORDET, *La morphologie du microbe de la péripneumonie des bovidés*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 24 (1910), p. 161; cité par Ørskov (370).
274. BORREL, DUJARDIN-BEAUMETZ, JEANTET et JOUAN, *Le microbe de la péripneumonie*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 24 (1910), p. 168.
275. BOUDIN, *cf.* Chap. I, n^o 69.
276. BRUMPT, *Les mycétomes*, in *Arch. de Parasitol.*, t. 10 (1905), p. 489.

277. BRUMPT, *Précis de Parasitologie*, Paris, Masson, 1^{re} éd., 1910; 2^e éd., 1913; 3^e éd., 1922; 4^e éd., 1927.
278. Hayo BRUNS, *Ein Beitrag zur Pleomorphie der Tuberkelbacillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 17 (1895), p. 817 et Thèse de Méd., Strasbourg, 1895.
279. CACHE, *De la culture du Bacille de diphtérie croissant en fils ramifiés*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 29 (1901), p. 975.
280. CANTACUZÈNE, cf. Chap. II, n° 211.
281. *CAPPELLANI, *Sulle ramificazioni del Bacillo di Loeffler*, in *Ann. d'Igiene speriment.*, N. S., t. 20 (1910), p. 301; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 48 (1911), p. 772.
282. CERBELAUD, *Sur la morphologie du Bacille de la tuberculose dans ses rapports avec le polymorphisme des Bactéries*, Thèse de Pharm., Paris, 1920.
- 282 bis. *CONRADT, *Die Hyphomycetennatur des Rotzbacillus*, in *Zeitschr. für Hygien.*, t. 33 (1900), p. 161; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).
283. COPPEN JONES, cf. Chap. I. n° 76.
284. CORNIL et BABÈS, cf. *Hist.*, n° 6.
285. *CRAIG, *The branched forms of the Bacillus tuberculosis in sputum*, in *Journ. of experim. Medicine*, t. 3 (1898), p. 363; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 26 (1899), p. 231.
286. CZAPLEWSKI, *Ueber einen aus einem Leprafalle gezüchteten alkohol-und säurefesten Bacillus aus der Tuberkelbacillengruppe*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 23 (1898), pp. 97, 189.
287. DALOUS, *Recherches expérimentales sur les formes actinomycosiques du Bacille de la tuberculose (type aviaire)*, Thèse de Méd., Toulouse, 1901.
288. *DIXON, *Possibility of establishing tolerance for the tubercle Bacillus*, in *The medic. news*, 19 oct. 1889; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, t. 15 (1894), p. 521.
289. *DIXON, *Involutions forms of tubercle Bacillus*, in *Proc.*

- of the Acad. of. nat. Sciences of Philadelphia*, 21 févr. 1893; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, t. 15 (1894), p. 492.
290. DOPFER et SACQUÉPÉE, *cf.* Chap. I, n° 87.
291. *DORSET, Communication au Congrès de la Soc. bactériologique amer., 31 déc. 1901 et 1^{er} janv. 1902; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 31 (1902), p. 305.
292. DROBA, *cf.* *Hist.*, n° 8.
- 292 bis. J. DUMONT, *Le virus tuberculeux, formes mycéliennes et formes filtrantes*, in *Paris médical*, 28 avr. 1928, p. 380.
293. EULER, *Les formes anormales du Streptocoque*, Thèse de Méd., Lyon, 1927.
294. FESSLER, *Filtrationsversuche an Tuberkelbazillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 98 (1926), p. 148.
295. *FISCHEL, *cf.* *Hist.*, n° 13.
296. FONTÈS, *cf.* Chap. I, n° 100.
297. FONTÈS et BARBOSA DA CUNHA, *cf.* Chap. I, n° 101.
298. FOULERTON, *cf.* Chap. I, n° 102.
299. *FRAENKEL, *Eine morphologische Eigentümlichkeit des Diphtheriebacillus*, in *Hygienische Rundsch.*, 1895, n° 8; cité par Gotschlich, in Kolle et Wassermann (131).
300. FRIEDMANN, *cf.* Chap. I, n° 102 bis.
- 300 bis. FROMME, *Ueber die Strahlenpilzähnliche Bildungen des Tuberkelbacillus*, Thèse de doct. vétérinaire, Giessen, 1903.
301. GALLI-VALERIO, *Contribution à l'étude de la morphologie de Bacillus mallei*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 26 (1899), p. 177.
302. GALLI-VALÉRIO, *Quelques observations sur la morphologie de B. pestis*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 28 (1900), p. 842.
303. GALLI-VALÉRIO et VOURLOUD, *Action de Bacillus anthracis sur quelques animaux à sang froid*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 49 (1909), p. 514.
304. GESSARD et VAUDREMER, *Divers modes de cultures du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 4 nov. 1922, in *C. R.*, t. 87, p. 1012.

305. GRASZBERGER, *Zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzaskulturen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 23 (1898), p. 353.
306. GRAY et THORNTON, *Soil Bacteria that decompose certain aromatic compounds*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 73 (1928), p. 74.
307. J. GUIART, *Précis de Parasitologie*, Paris, Baillière et Fils, 1^{re} éd., 1910; 2^e éd., 1922.
308. J. GUIART, cf. *Hist.*, n° 15.
309. GUILLIERMOND, *Les Levures*, Paris, Doin, 1912.
310. HAAG, cf. Chap. I, n° 116 bis.
311. HANKIN et LEUMANN, *A method of rapidly identifying the microbe of bubonic plague*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 22 (1897), p. 438.
312. *E. HANSEN, *Recherches sur les Bactéries acétifiantes*, in *C. R. des trav. du lab. de Carlsberg*, 1893; cité par Rajat et Péju (380 bis).
313. HAWTHORN, cf. Chap. I, n° 119.
314. Mme V. HENRY, *Etude de l'action métabiotique des rayons ultra-violets, production de formes de mutations de la Bactéridie charbonneuse*, Acad. des Sciences, 6 avr. 1914, in *C. R.*, t. 158, p. 1032.
315. *HILL, *Branching forms of Bacillus diphtheriae*, in *Journ. of the Boston Soc. of med. Sciences*, t. 3 (1899), p. 86; *C. R.* in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 28 (1900), p. 506.
316. G. von HOLZHAUSEN, *Ein bisher unbekannter Erreger einer Mäuseseptikämie, Corynebacterium murisepticum n. sp.*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 105 (1927), p. 94.
317. JOHAN-OLSEN, *Zur Pleomorphismusfrage*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 3 (1897), p. 273.
318. JOHNSTON, *A contribution to the bacteriology of leprosy*, in *Philippine Journ. of Sciences*, 1914, p. 227.
319. JOUHAUD, *Caractères biologiques de l'Entérocoque*, Thèse de Méd., Paris, 1903.
320. JUNGANO et DISTASO, *Les Anaérobies*, Paris, Masson, 1910.

321. KARWACKI, cf. *Hist.*, n° 16.
322. KARWACKI, *Cultures de Streptothrix obtenus par ensemencements de produits pathologiques tuberculeux*, Soc. polonaise de Biol., 27 juin 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 1171.
323. KARWACKI, *A propos de certains caractères de culture de Streptothrix obtenus par transformation de Bacilles acido-résistants*, Soc. pol. de Biol., 27 juin 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 1173.
324. KARWACKI, cf. *Hist.*, n° 16 bis.
325. KARWACKI, *Contribution à l'étude du pouvoir pathogène des Streptothrix à l'égard des cobayes*, Soc. pol. de Biol., 14 nov. 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100 (1929), p. 216.
326. KEDROWSKY, *Etude sur la morphologie et la biologie du microbe lépreux et son inoculation aux animaux*, 3^e Conférence internat. de la lèpre, Strasbourg, 1923, *Communications et débats*, p. 127.
327. *KEDROWSKY, cf. Chap. II, n° 232.
328. KIRCHENSTEINS, *Sur la morphologie et le mode de développement des formes atypiques des Bactéries*, Soc. de Biol. de Lettonie, 23 sept. 1922, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 88 (1923), p. 716.
329. KITT, *Die Streptothrixform des Rotlaufbäcillus*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 22 (1897), p. 726.
330. KLEIN, cf. *Hist.*, n° 18.
331. *KOLLE, *Bericht über die Thätigkeit in der zu Studien über Pest eingerichteten Station des Instituts für Infektionskrankheiten*, in *Zeitschr. für Hygien.*, t. 36 (1901), p. 397; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).
332. KOLLE et WASSERMANN, cf. Chap. I, n° 131.
333. *KRAL et DUBARD, *Etude morphologique et biologique sur le Bacillus tuberculosis piscium*, in *Revue de la tuberculose*, t. 6 (1898), p. 129; cité par Boudin (69).
334. LACHNER SANDOVAL, *Ueber Strahlenpilze*, Thèse de Méd., Strasbourg, 1898.

335. *LANGERON, CAUCHEMEZ et ALLEAUX, *Cultures de masses obtenues dans trois cas d'actinobacillose bovine*, in *Ann. de Parasitol.*, t. 3 (1925), p. 225; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 24 (1926), p. 137.
336. LAUMONIER, *Le mystère du Bacille tuberculeux*, in *Gazette des Hôpitaux*, 8 et 10 août 1922, t. 115, p. 1001.
337. LAURENT, *Recherches sur les nodosités radicales des Légumineuses*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 5 (1891), p. 105.
338. LEDOUX-LEBARD, *Sur la tuberculose du rat blanc*, in *Arch. de Médecine expér.*, 1^{re} série, t. 8 (1896), p. 145.
339. LEDOUX-LEBARD, cf. *Hist.*, n° 22.
340. LEHMANN et NEUMANN, cf. Chap. I, n° 135.
341. LEPESCHKIN, *Zur Kenntnis der Erbllichkeit bei den einzelnen Organismen*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 12 (1904), p. 641 et t. 13 (1904-05), p. 13.
342. LEVY, *Ein neues aus einem Falle von Lepra gezüchtetes Bakterium aus der Klasse der Tuberkelbacillen; Studien über diese Klasse*, in *Arch. für Hygien*, t. 30 (1897), p. 168.
343. LEVY, *Ueber die Actinomycesgruppe (Aktinomyceten) und die ihr verwandten Bakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 26 (1899), p. 1.
344. LIGNIÈRES et SPITZ, cf. Chap. I, n° 137.
345. LOBSTEIN, cf. Chap. I, n° 138.
346. *LÖB, *On branching forms of certain Bacteria*, in *Trans. of the Chicago pathol. Soc.*, oct. 1902; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 32 (1902), p. 776.
347. LÖHNIS, *Zur Morphologie und Biologie der Bakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 56 (1922), p. 529.
348. *LÖHNIS, *Studies upon the life cycle of the Bacteria; part. I, Review of the litterature, 1838-1918*, in *Mem. nat. Acad. of Sciences*, t. 16, n° 2; cité par Reenstierna (29).
349. LÖHNIS et FRED, cf. Chap. I, n° 139.
350. *LÖHNIS et SMITH, *Studies upon the cycles of the Bacteria; part. II: Life cycle of Azotobacter*, in *Journ. of agric. research*, t. 23 (1923), p. 401; C. R. in *Centralbl. für*

Bakt., II Abt., t. 62 (1924), p. 408 ; cité aussi par Beauverie (270).

351. LUBARSCH, *cf.* Chap. I, n° 140.

352. MAASZEN, *Die teratologischen Wuchsformen (Involutionenformen) der Bakterien und ihre Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel*, in *Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte*, t. 21 (1904), p. 385.

353. *MAFFUCCI, *cf.* Chap. I, n° 142.

353 *bis.* MALARTRE, *cf.* Chap. I, n° 142 *bis.*

354. MARPMANN, *cf.* Chap. I, n° 146.

355. MARTIN, LOISEAU et GIDON, *Production des formes ramifiées du Bacille diphtérique*, Soc. de Biol., 5 juillet 1924, in *C. R.*, t. 91, p. 332.

356. *MARX, *Zur Morphologie des Rotzbacillus*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 25 (1899), p. 274 ; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).

357. *MAYER, *Zur Kenntnis des Rotzbacillus und des Rotzknotchens*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 28 (1900), p. 673 ; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).

357 *bis.* MAZÉ, *Les microbes des nodosités des Légumineuses ; 2^e partie : Morphologie du microbe des nodosités*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 12 (1898), p. 128.

358. MESNIL, *Familles et genres de Bactéries d'après les récents travaux américains*, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 21 (1923), p. 945.

359. METALNIKOW, *Contribution à l'étude de l'immunité de la Mite des ruches d'abeilles (Galleria melonella) vis-à-vis de l'infection tuberculeuse*, in *Arch. des Sc. biol.*, Saint-Pétersbourg, t. 12 (1907), p. 300.

360. METCHNIKOFF, *cf.* *Hist.*, n° 24.

361. Arthur MEYER, *Ueber die Verzweigung der Bakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 30 (1901), p. 49.

362. *MEYERHOF, *Zur Morphologie des Diphteriebacillus*, in *Arch. für Hygien*, t. 33 (1898), p. 1 ; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).

363. H. MIEHE, cf. *Hist.*, n° 25.
364. MIGULA, cf. Chap. I, n° 152.
365. MINDER, cf. Chap. I, n° 153.
366. MÖLLER, *Ein neuer säure- und alkoholfester Bacillus aus der Tuberkelbazillengruppe, welcher echte Verzweigungsformen bildet*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 25 (1899) p. 369.
367. NAKANISHI, cf. Chap. I, n° 158.
368. NOCARD et LECLAINCHÉ, *Les maladies microbiennes des animaux*, Paris, Masson, 3^e éd., 1903.
369. NOCARD et ROUX, cf. *Hist.*, n° 26.
370. ØRSKOV, *Etude sur la morphologie du virus péripneumonique*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 41 (1927), p. 473.
371. PAILLOT, *Sur le polymorphisme des Bactéries*, Acad. des Sciences, 12 avr. 1920, in *C. R.*, t. 170, p. 905.
372. PAILLOT, *Les maladies bactériennes des Insectes*, Thèse de Sciences nat., Paris, 1923, in *Ann. des Epiphyties*, 1923.
373. PALDROCK, *Contribution à la morphologie du microbe de la lèpre*, 3^e Conférence internat. de la lèpre, Strasbourg, 1923, *Communications et débats*, p. 138.
374. PÉJU et RAJAT, *Morphologie du Bacille de la tuberculose humaine dans les milieux salins*, Soc. de Biol., 15 nov. 1907, in *C. R.*, t. 63, p. 427.
375. PÉJU et RAJAT, *Cytologie du Bacille de la tuberculose humaine dans les milieux salins*, Soc. de Biol., 14 déc. 1907, in *C. R.*, t. 63, p. 681.
376. PETIT, cf. Chap. I, n° 167.
377. PHILIBERT, cf. Chap. I, n° 170.
378. PINOY, cf. Chap. I, n° 172.
379. PINOY, *Sur les Myxobactéries*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 35 (1921), p. 487.
380. PONCET et BÉRARD, *Traité clinique de l'actinomycose humaine*, Paris, Masson, 1898.
- 380 bis, RAJAT et PÉJU, *Quelques observations nouvelles sur le polymorphisme des Bactéries*, Assoc. franç. pour l'avan-

- cement des sciences, *C. R. de la 35^e session*, Lyon, 1906, p. 424.
381. RAJAT et PÉJU, *Sur l'étendue et le mécanisme du polymorphisme des Bactéries par les agents chimiques*, Soc. de Biol., 27 déc. 1907, in *C. R.*, t. 63, p. 735.
382. *REICHENBACH, *Ueber Verzweigung bei Spirillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 29 (1901), p. 553; cité par Gotschlich, in Kolle et Wassermann (131).
383. RODELLA, *Magencarcinome und Milchsäurebacillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 47 (1908), p. 445.
384. SARTORY, *Bacille tuberculeux et Oospora acido-résistant*, Acad. de Médecine, 11 mars 1919, in *Bullet.*, 3^e Série, t. 81, p. 281.
385. SARTORY, cf. Chap. I, n° 181.
386. SARTORY et BAILLY, cf. Chap. I, n° 182.
387. SCHULTZ, *De l'action des antiseptiques sur le Bac. pestis hominis*, in *Arch. des Sciences biol.*, Saint-Petersbourg, t. 6 (1898), p. 397.
388. *SCHÜTZ, *Zur Frage der Mischinfektion bei Lungentuberkulose (Diphtherie und Diphtherieähnliche Bacillen in tuberkulösen Lungen)*, in *Berlin. klin. Wochens.*, t. 35 (1898), p. 335; cité par Gotschlich in Kolle et Wassermann (131).
389. *SEMMER, *Ueber die Morphologie des Tuberkel- und Rotzbacillus und der Ursprung der pathogenen Schizomyceten*, in *Deutsche Zeitschr. für Tiermedizin*, t. 21, Heft 2-3, p. 212; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, t. 18 (1895), p. 68.
390. SKSCHIVAN, *Zur Morphologie des Pestbakteriums*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 28 (1900), p. 289.
391. ERWIN SMITH, *Bacteria in relation to plant diseases*, in *Publ. of the Carnegie Inst.*, 1905, t. I et II.
392. DE SOUZA ARAUJO, *Estudos sobre lepra*, in *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, suppl., déc. 1928, p. 141; voir aussi trad. française in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100 (1929), p. 939.

393. *SPENGLER, *Artverschiedenheit menschlicher und tierischer Tuberkelbazillen und Elektivzüchtung des Menschen-Kaninchenpathogenen Humanolongus des Menschen*, in *Zeitschr. für experim. Pathol.*, t. 6 (1909), p. 748; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 46 (1910), p. 401.
394. SPIRIG, *Die Streptothrix-(Actinomyces-) Natur der Diphtheriebacillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 26 (1899), p. 540.
395. STAMM, *Zur Frage der Veränderlichkeit der Choleravibrionen in Wasser*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 76 (1914), p. 468.
396. STEFANSKY, *Ueber ein neues Eiterung hervorrufendes verzweigtes Bakterium*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 31 (1902), p. 86.
397. STRAUS, cf. Chap. I, n° 188.
398. THIERCELIN et JOUHAUD, *Discipline des variations de formes de l'Entérocoque*, Soc. de Biol., 6 juin 1903, in C. R., t. 55, p. 701.
399. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 248.
400. VAUDREMER, *Un procédé de culture homogène rapide du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 10 déc. 1921, in C. R., t. 85, p. 1055.
401. VAUDREMER, cf. *Hist.*, n° 33.
402. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 249.
403. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 250.
404. VAUDREMER, cf. Chap. I, n° 196.
405. VAUDREMER et MONDET, *Essai de vaccination antituberculeuse du cobaye*, Soc. de Biol., 28 févr. 1925, in C. R., t. 92, p. 558.
406. VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN, *Nouvelles recherches sur le développement du Bacille tuberculeux; applications thérapeutiques*, Acad. de Médecine, 15 févr. 1927, in *Bullet.*, 3^e série, t. 97, p. 202.
407. *VON WEISMAYR, *Die Pleomorphie des Tuberkelbazillus*, in *Zeitschr. für klin. Medizin*, t. 62 (1907); C. R., in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 41 (1908), p. 44.

408. *WOLBACH et ERNST, *Observations on the morphology of Bacillus tuberculosis from human and bovine sources*, in *Journ. of medical research*, t. 10, n° 3 (1903), p. 313; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 2 (1904), p. 295.
409. *WRIGHT, *The biology of the microorganism of actinomycosis*, in *Publ. of the Massachusetts génér. Hospital*, t. I (1905), p. 1 et *Journ. of medical research*, t. 13, mai 1905; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 3 (1905), p. 549.
410. *ZIPFEL, *Beiträge zur Morphologie und Biologie der Knöllchenbakterien der Leguminosen*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 32 (1912), p. 97; cité par Barthel (266).
411. A. ZOLLKEWITSCH, *Ueber die morphologischen und biochemischen Veränderungen des Bact. leprae Kedrowski unter dem Einfluss der Radiumemanation*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 113 (1929), p. 67.

CHAPITRE IV

412. ABBOTT et GILDERSLEEVE, *On the Actinomyces-like development of the acid-resisting Bacilli (Streptothrices?)*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 31 (1902), p. 547.
413. BABÈS et LEVADITI, cf. *Hist.*, n° 2.
414. BABÈS et LEVADITI, cf. Chap. III, n° 265.
415. *BOSTRÆM, *Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen*, in *Beitr. zur pathol. Anatomie*, t. 9 (1890); cité par Poncet et Bérard (380).
416. BOUDIN, cf. Chap. I, n° 69.
417. BRUMPT, cf. Chap. III, n° 276.
418. BRUMPT, cf. Chap. III, n° 277.
419. CANTACUZÈNE, cf. Chap. II, n° 211.
420. COPPEN JONES, *Ueber einen neuen bei Tuberkulose häufigen Fadenpilz*, in *Centrabl. für Bakt.*, t. 13 (1893), p. 697.
421. COPPEN JONES, cf. Chap. I, n° 76.

422. *CORNIL, BEZANÇON et GRIFFON, *Tuberculose expérimentale du cerveau; forme actinomycosique du Bacille*, in *Bullet. Soc. anat.*, 1898; cité par Boudin (69).
423. COZZOLINO, *Ein neues Fadenbakterium, eine pseudoactinomykotische Erkrankung erzeugend*, in *Zeitschr. für Hygien.*, t. 33 (1900), p. 36.
424. DALOUS, cf. Chap. III, n° 287.
425. *EASTWOOD, cf. *Hist.*, n° 9.
426. FEISTMANTEL, *Säure- und Alkoholfestigkeit der Streptothrix farcinica und die Beziehung der Streptothricheen zu den säurefesten Pilzen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 31 (1902), p. 433.
427. FOULERTON, cf. Chap. I, n° 102.
428. FRIEDRICH, *Ueber Strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Tierkörper*, in *Deutsche med. Wochens.*, t. 23 (1897), p. 653.
429. *FRIEDRICH et NÆSSKE, cf. Chap. I, n° 103.
430. FROMME, cf. Chap. III, n° 300 bis.
431. J. GUIART, cf. Chap. III, n° 307.
432. J. GUIART, cf. *Hist.*, n° 15.
433. J. GUIART et L. GRIMBERT, *Précis de diagnostic chimique, microscopique et parasitologique*, Paris, Rudeval, 1906.
434. HÖLSCHER, *Ueber die Differenz der histologischen Wirkung von Tuberkelbacillen und anderen diesen ähnlichen säurefesten Bacillen*, in *Münchener med. Wochens.*, 17 sept. 1901, t. 48, p. 1483.
435. JENSEN, *Sur les corps en massue dans les cavernes tuberculeuses*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 32 (1918), p. 374.
436. *KITZ, *Das Auseinanderkennen von Rotz und Botryomykose*, in *Monatshefte für prakt. Thierheilk.*, t. 1 (1889), p. 71; cité par Nocard et Leclainché (368).
437. KOLLE et WASSERMANN, cf. Chap. I, n° 131.
438. *LABBÉ, *Contribution à l'étude de la botryomycose humaine*, Thèse de Méd., Paris, 1909; cité par Magrou (447, 449).
439. *LETULLE, *La botryomycose, son histogénèse, sa nature pa-*

- rasitaire, in *Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, t. 10 (1908), p. 559; cité par Magrou (447, 449).
440. LEVADITI et O. DIMANCESCO NICOLAU, *Formations astéroïdes autour de dépôts telluriques*, Soc. de Biol., 27 juillet 1926, in *C. R.*, t. 95, p. 531.
441. LEVADITI, P. LÉFINE et Mlle SCHÖEN, *Propriété spirochéticide du vanadium-élément; astérogénèse autour de particules de vanadium*, Acad. des Sciences, 20 août 1928, in *C. R.*, t. 187, p. 434.
442. *LICHTHEIM, *Ueber pathogene Schimmelpilze, I die Aspergillusmykosen*, in *Berl. klin. Wochens.*, 1882, p. 47; cité par Rénon (460 bis).
443. LICHTHEIM, *Ueber pathogene Mucorinen und die durch sie erzeugten Mykosen des Kaninchens*, in *Zeitschr. für klin. Medicin*, t. 7 (1884), p. 140.
- 443 bis. LIÉNAUX et HANOIR, *La cellule géante syncytium ou dérivé de syncytium*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 34 (1920), p. 776.
444. LIGNIÈRES et SPITZ, cf. Chap. I, n° 137.
445. LIMOUSIN, *Formes pseudo-actinomycosiques des Bacilles acido-résistants paratuberculeux dans les lésions qu'ils produisent*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 38 (1924), p. 713.
446. LUBARSCH, cf. Chap. I, n° 140.
447. MAGROU, *Les grains botryomycotiques, leur signification en pathologie et en biologie générales*, Thèse de Méd., Paris, 1914.
448. MAGROU, *Sur un cas de blastomycose pulmonaire*, in *Montpellier médical*, 58^e année, t. 39, n° 8, 1^{er} oct. 1916, p. 278.
449. MAGROU, *Les formes actinomycotiques du Staphylocoque*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 33 (1919), p. 344.
450. *METCHNIKOFF, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, Masson, 1892; cité par Calmette (73).
451. *MEYER et MAYER, *Kolbenkranzbildung um tote Tuberkelbacillen als Reaktion des Wirtsorganismus; ein Beitrag*

- zur Genese der Actinomycesformen, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 108 (1927), p. 38 ; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 27 (1929), p. 603.
452. *MOREL et DALOUS, *Les formes actinomycosiques du Bacille de la tuberculose (type aviaire)*, Communication à la Soc. de Médecine de Toulouse ; cité par Dalous (287).
453. NANTA, *Splénomégalie expérimentale et splénite mycosique spontanée de l'animal*, Soc. de Biol., 8 déc. 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 1785.
454. NICAUD, *Les formes actinomycosiques de l'Aspergillus fumigatus*, Soc. de Biol., 17 nov. 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 1565.
455. *PELNAR, *Zwei Fälle von Tuberkulose ; Strahlenpilzähnliche Formen des Tuberkelbacillen*, in *Wiener klin. Rundschau*, 1900, Heft, 3 et 4 ; cité par Fromme (300 bis).
456. *PETRONE, cf. *Hist.*, n° 28.
457. PINOY, cf. Chap. I, n° 172.
458. PONCET et BÉRARD, cf. Chap. III, n° 380.
459. *PONCET et DOR, *La botryomycose*, in *Arch. génér. de Médecine*, nouv. série, t. 3 (1900), p. 129 ; cité par Magrou (447, 449).
460. RÉNON, *Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme*, Paris, Masson, 1897.
- 460 bis. RÉNON, *Sur les formes actinomycosiques de l'Aspergillus fumigatus ; essai de comparaison entre ces formes et celles du Bacille de Koch*, Congrès pour l'étude de la tuberculose, 4^e session, 1898 ; *Comptes rendus et Mémoires*, p. 702.
461. *RIBBERT, *Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper.*, Bonn, M. Cohen und Sohn, 1887 ; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, t. 2 (1887), p. 474.
462. SARTORY, cf. Chap. I, n° 181.
463. SARTORY et BAILLY, cf. Chap. I, n° 182.
464. SCHULZE, cf. Chap. I, n° 185.
465. ZEYLAND, *Sur la nature des formes actinomycosiques d'origine bactérienne ou mycosique, d'après des expériences*

réalisées avec des Bacilles B. C. G. vivants et tués, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 43 (1929), p. 778.

CHAPITRE V

466. GAYON et DUBOURG, *De la fermentation de la dextrine et de l'amidon par les Mucors*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 1 (1887), p. 532.
467. GUILLIERMOND, *cf.* Chap. III, n° 309.
468. HANKIN et LEUMANN, *cf.* Chap. III, n° 311.
469. KARWACKI et E. BOGACKA GUTENTAG, *Bactéries anti-formino-résistantes de la nature*, Soc. polonaise de Biol., 24 févr. 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 94, p. 1087.
470. *KOSTYRKO, *cf.* Chap. III, n° 236.
471. *P. LEWIS, *A filtrable yeast like microorganism* (Schizosaccharomyces filtrans n. sp.), in *Journ. of experim. Med.*, t. 45 (1927), p. 277 ; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 86 (1927), p. 279.
472. LÖHNIS, *cf.* Chap. III, n° 347.
473. *LÖHNIS et SMITH, *Life cycles of the Bacteria*, in *Journ. of agric. research*, t. 6 (1916), p. 675 ; cité par Löhnis (347).
474. MAASZEN, *cf.* Chap. III, n° 352.
475. METCHNIKOFF, *cf. Hist.*, n° 24.
476. MIQUEL et CAMBIER, *Traité de Bactériologie pure et appliquée à la médecine et à l'hygiène*, Paris, Naud, 1902.
477. PAILLOT, *cf.* Chap. III, n° 371.
478. PAILLOT, *cf.* Chap. III, n° 372.
479. PAILLOT, *La symbiose bactérienne et l'immunité humorale chez les Aphides*, Acad. des Sciences, 22 avr. 1929, in *C. R.*, t. 188, p. 1118.
480. PAILLOT, *Sur l'origine infectieuse des microorganismes des Aphides*, Acad. des Sciences, 22 juillet 1929, in *C. R.*, t. 189, p. 210.
481. PONCET et BÉRARD, *cf.* Chap. III, n° 380.

482. REENSTIERNA, cf. *Hist.*, n° 29.
483. ERWIN SMITH, cf. Chap. III, n° 391.
484. SOREL, *Etudes sur l'Aspergillus orizae*, Acad. des Sciences, 16 déc. 1895, in *C. R.*, t. 121, p. 948.
485. STAMM, cf. Chap. III, n° 395.
486. VAN TIEGHEM, *Traité de Botanique*, Paris, Savy, 1^{re} éd., 1884; 2^e éd., 1891.
487. VAUDREMER, cf. Chap. III, n° 400.
488. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 249.
489. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 250.
490. VAUDREMER, cf. Chap. I, n° 196.
491. VIERLING, *Morphologische und physiologische Untersuchungen über bodenbewohnenden Mykobakterien*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt. t., 52 (1920), p. 193.

CHAPITRE VI

492. DOSTAL, cf. *Hist.*, n° 7.
493. DROBA, cf. *Hist.*, n° 8.
494. REENSTIERNA, cf. *Hist.*, n° 29.

CHAPITRE VII

495. F. ARLOING et MALARTRE, cf. Chap. I, n° 42.
496. F. ARLOING et MALARTRE, cf. Chap. I, n° 43.
497. BEAUVERIE, *Le symplasma bactérien existe-t-il? Cas de l'Azotobacter*, Acad. des Sciences, 8 juin 1925, in *C. R.*, t. 180, p. 1792.
498. BEAUVERIE, cf. Chap. III, n° 270.
499. BEAUVERIE, *Sur les bases cytologiques de la théorie du mycoplasme*, Acad. des Sciences, 31 mai 1926, in *C. R.*, t. 182, p. 1347.

- 500. BEZANÇON et PHILIBERT, cf. *Hist.*, n° 4.
- 501. BEZANÇON et PHILIBERT, cf. Chap. I, n° 65.
- 502. BEZANÇON, PHILIBERT et HAUDUROY, *Sur la structure des voiles jeunes des cultures de Bacilles tuberculeux*, Soc. de Biol., 23 févr. 1924, in *C. R.*, t. 90, p. 475.
- 503. DEYCKE et MUCH, *Bakteriolyse von Tuberkelbazillen*, in *Münchn. mediz. Wochens.*, 1909, t. II, p. 1985.
- 504. ERIKSSON, *La théorie du mycoplasme*, in *Bullet. mens. des renseignements agricoles*, t. 13 (1922), n° 3, p. 283.
- 505. FESSLER, cf. Chap. III, n° 294.
- 506. HAUDUROY, *Etat actuel de la question des formes filtrantes du Bacille tuberculeux*, in *Presse médicale*, 20 févr. 1926, p. 227.
- 507. HAUDUROY et LESBRE, *Les formes filtrantes des Streptocoques*, Soc. de Biol., 19 nov. 1927, in *C. R.*, t. 97, p. 1394.
- 508. HAUDUROY et VAUDREMER, *Recherches sur les formes filtrables du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 22 déc. 1923, in *C. R.*, t. 89, p. 1276.
- 509. *M.-C. KAHN, cf. Chap. II, n° 229.
- 510. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, cf. Chap. II, n° 230.
- 511. KARWACKI, cf. *Hist.*, n° 16 bis.
- 512. LEGROUX et MAGROU, cf. Chap. I, n° 134 bis.
- 513. LIÉNAUX et HANOIR, cf. Chap. IV, n° 443 bis.
- 514. LOBSTEIN, cf. Chap. I, n° 138.
- 515. LÖHNIS, cf. Chap. III, n° 347.
- 515 bis. MALARTRE, cf. Chap. I, n° 142 bis.
- 516. RAMSINE, *Sur les formes filtrables des Streptocoques et sur la nature de la toxine de Dick*, Soc. de Biol., 17 avr. 1926, in *C. R.*, t. 94, p. 1010.
- 517. SCHUMOWSKI, *Ueber die Beweglichkeit der Tuberkelbacillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt., t. 23 (1898), p. 838.
- 518. VAUDREMER, cf. Chap. I, n° 196.
- 519. VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN, cf. Chap. III, n° 406.
- 520. W. WINKLER, *Untersuchungen über das Wesen der Bakterien und deren Anordnung im Pilzsystem.*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 5 (1899), pp. 569 et 617.

CHAPITRE VIII

521. S. ARLOING, *cf.* Chap. III, n° 261.
522. *BAATZ, *Zur Frage der Auflösung von Tuberkelbazillen durch spezifische Immunstoffe*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 74 (1920), p. 81; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 18 (1920), p. 674.
523. BABÈS, *cf.* Chap. I, n° 49.
524. BEAUVERIE, *cf.* Chap. I, n° 55.
525. BEAUVERIE, *Sur la formation de corps endogènes dans les cellules de l'Azotobacter chroococcum*, Soc. botan. de France, 13 nov. 1925, in *Bullet.*, t. 72, p. 1012.
526. BEAUVERIE, *cf.* Chap. III, n° 270.
527. *BEZANÇON et PHILIBERT, *cf. Hist.*, n° 4.
528. BEZANÇON et PHILIBERT, *cf.* Chap. I, n° 65.
529. H. BRUNS, *cf.* Chap. III, n° 278.
530. BURNET, *La prétendue destruction des Bacilles de Koch dans le péritoine des cobayes tuberculeux*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 29 (1915), p. 119.
531. CHANTEMESSE, *La tuberculose zoogléique*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 1 (1887), p. 97.
532. *E. CIOFFI, *Bacteriolisi del Bacillo di Koch; granuli fucsinofili e granuli gramofili o di Much*, in *Morgagni*, 6 déc. 1925, t. 67, p. 1537; C. R. in *Presse médicale*, 1926, I, *Revue des Journ.*, p. 71.
533. CORNIL et BABÈS, *cf. Hist.*, n° 6.
534. *DEUTSCHMANN, *Zur Frage über das tuberkulöse Virus*, in *Centralbl. für die med. Wissensch.*, t. 19 (1881), p. 322; cité par Cornil et Babès (6).
535. DEYCKE et MUCH, *cf.* Chap. VII, n° 503.
536. DOSTAL, *cf.* Chap. II, n° 214.
537. DOSTAL, *Ueber die morphologischen Grundlagen einer möglichen Tuberkulose-therapie*, in *Wiener med. Wochens.*, t. 63 (1913), n° 12, p. 748.

538. DOSTAL, cf. *Hist.*, n° 7.
539. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, *Sur la filtrabilité du Bacille de Pfeiffer*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 106 (1928), p. 30.
540. FERRAN, *Culture d'un second antigène non acido-résistant et parasite obligé contenu dans le virus tuberculeux naturel*, Soc. de Biol., 13 juillet 1912, in *C. R.*, t. 72, p. 106.
541. FERRAN, cf. Chap. II, n° 224.
542. FONTÈS, *Ueber eine in den tuberkulösen Lymphdrüsen vorhandene Tuberkelbazillen tötende Substanz*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 50 (1909), p. 78.
543. FONTÈS, cf. *Hist.*, n° 14.
544. FONTÈS, cf. Chap. I, n° 100.
545. FONTÈS, *Filtrierbare Formen der Tuberkelbazillen*, Wiener Gesells. für Mikrobiologie, 22 juin 1926, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 83 (1926), p. 476.
546. *GAVINA, cf. Chap. I, n° 106.
547. GESSARD, FERNBACH et RULLIER, *Modifications morphologiques du Bacille tuberculeux en culture associée avec un Bacille pyocyanique*, Acad. des Sciences, 30 nov. 1925, in *C. R.*, t. 181, p. 889.
548. J. GUIART, cf. Chap. III, n° 307.
549. HAWTHORN, cf. Chap. I, n° 120.
550. Mme V. HENRY, cf. Chap. III, n° 314.
551. HOCQUETTE, *L'évolution des Bactéries parasites de certains tubercules radiculaires d'Alnus glutinosa*, Soc. de Biol. de Lille, 13 mai 1929, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 101, p. 698.
552. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX, cf. Chap. I, n° 122.
553. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX, cf. Chap. II, n° 227.
554. HOWARD, *Phagocytose, lyse et perte de l'acido-résistance du Bacille de Koch en présence des leucocytes de cheval immunisé*, Réunion biologique de Buenos-Aires, 8 sept. 1922, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 87, p. 1054.
555. *ISABOLINSKY et GHITOVITCH, *De la bactériolyse des Bacilles tuberculeux*, in *Journ. de Biol. et de Médecine expé-*

- rim.* (russe), t. 4 (1926), p. 260; C. R. in *Bull. Inst. Pasteur*, t. 24 (1926), p. 539.
556. *M.-C. KAHN, *cf.* Chap. II, n° 229.
557. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *cf.* Chap. II, n° 230.
558. KARWACKI, *Influence du temps sur la vitalité des cultures des Bacilles acido-résistants*, Soc. polonaise de Biol., 20 juin 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 1150.
559. KARWACKI, *cf. Hist.*, n° 16 *bis*.
560. KASSOWITCH, *A propos de la morphologie du Bacille de Koch*, Soc. de Biol., 11 déc. 1929, in *C. R.*, t. 95, p. 1487.
561. KIRCHENSTEINS, *cf.* Chap. I, n° 128.
562. KIRCHENSTEINS, *cf.* Chap. III, n° 328.
563. KLEBS, *cf. Hist.*, n° 17.
564. *KLEBS, Article *Tuberculose* de la *Real Encyclopädie der gesammten Heilkunde*, rédacteur A. Eulenburg, Berlin; cité par Cornil et Babès (6).
565. *KNOLL, *Morphologisches und biologisches über mit Methylene-Fuchsin gefärbtes Tuberkulosevirus*, in *Beitr. zur Klinik der Tuberculose*, t. 15 (1910), n° 2, p. 211; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 47 (1910), p. 716.
566. KOLLE et WASSERMANN, *cf.* Chap. I, n° 131.
567. *KOSTYRKO, *cf.* Chap. II, n° 236.
568. KRAUS et HOFER, *Ueber Auflösung der Tuberkelbazillen in tuberkulösen Organismus*, 6 Tagung der freien Verein. für Mikrobiologie, Berlin 1912, in *Deutsche med. Wochens.*, 27 juin 1912, p. 1227, et *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 54 (1912), p. 191*.
569. *KRAUS et HOFER, *Ueber Auflösung der Tuberkelbazillen und anderer säurefester Bakterien in Organismus*, in *Wien. Mediz. Wochens.*, t. 25, 11 juillet 1912, p. 1111; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 10 (1912), p. 1094 et *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 55 (1912), p. 528.
570. LAMBERTI BENEDETTO, *Sulle pretese forme actinomicotiche del Bacillo della tubercolosi dei mammiferi*, in *Riforma medica*, 1900, t. 4, pp. 326 et 339.
571. L. LANGERON, *cf.* Chap. II, n° 238.

572. *LEBEDEFF et SAGINE, *Sur la morphologie des Bacilles tuberculeux dans les organes en apparence sains de tuberculeux*, Réunion des Médecins de l'Hop. Obokonwsky, 8 févr. 1913, in *Vrachtebnaia Gazeta*, 1913, p. 450 (russe); C. R. in *Revue de la tuberculose*, 2^e série, t. 10 (1913), p. 378.
573. LEGROUX et MAGROU, cf. Chap. I, n° 134 bis.
574. LEPESCHKIN, cf. Chap. III, n° 341.
575. BESCHKE, *Ueber die granuläre Form des Tuberkulosevirus*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 59 (1911), p. 365.
576. LÖHNIS, cf. Chap. III, n° 347.
577. LUBARSCH, cf. Chap. I, n° 140.
578. *MAFFUCCI, cf. Chap. I, n° 142.
579. *MALASSEZ et VIGNAL, cf. *Hist.*, n° 23.
580. *MANWARING et BRONFENBRENNER, *Intraperitoneal lysis of tubercle Bacilli*, in *Journ. of experim. Medicine*, t. 18 (1913), p. 601; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 12 (1914), p. 33.
581. METALNIKOW, cf. Chap. III, n° 359.
582. H. MIEHE, cf. *Hist.*, n° 25.
583. MINDER, cf. Chap. I, n° 153.
584. *MUCH, cf. Chap. I, n° 156.
585. *MUCH, cf. Chap. I, n° 157.
586. NEDELKOWITCH et RANKOVITCH, *L'influence des exsudats tuberculeux sur la structure morphologique du Bacille de Koch in vitro*, Soc. de Biol., 20 juillet 1929, in *C. R.*, t. 101, p. 1091.
587. Von NIESSEN, *Ein Protest gegen Kochs Tuberkulosierung*, in *Wiener med. Wochens.*, t. 52 (1902), p. 215.
588. NOCARD, cf. Chap. I, n° 161.
589. PALDROCK, cf. Chap. III, n° 373.
590. *PARISH, *Coccal forms of the diphterie Bacillus*, in *British Journ. of experim. Pathol.*, juin 1927, t. 8, p. 162; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 88 (1928), p. 5.
591. *PHILIBERT, *Recherches sur la virulence du pus tubercu-*

- leux avant et après filtration, in *Bullet. Soc. Et. Scient. sur la tuberculose*, n° 1, déc. 1912; C. R. in *Titres et trav. scient. du docteur A. Philibert*, p. 29.
592. RADZIEWSKY, *Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infection*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 37 (1901), p. 1.
593. REENSTIERNA, cf. *Hist.*, n° 29.
594. SARTORY, cf. Chap. I, n° 181.
595. *SICHAN, *Nouvelles études sur les transformations morphologiques et les propriétés tinctoriales du Bacille tuberculeux dans les crachats tuberculeux*, in *Časlek-čes*, 1925, p. 1269 (tchèque); C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 82 (1926), p. 395.
596. SPENGLER, *Ueber das Kosche TR und Tuberkelbacillensplitter; eine Kritik des v. Niessenchens Protestes gegen Kochs Tuberkulosierung*, in *Wiener med. Wochens.*, t. 52 (1902), p. 658.
597. SPENGLER, *Ueber Splittersputa*, in *Zeitschr. für Hygien*, t. 49 (1905), p. 541.
598. STAMM, cf. Chap. III, n° 395.
599. STRAUS, cf. Chap. I, n° 188.
600. *SWEANY, *The granules of the tubercle Bacillus*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, janv. 1928, t. 17, p. 53; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 26 (1928), p. 408.
601. THELLUNG, *Experimenteller Beitrag zur Frage der Agglutination der Tuberkelbacillen und zur Behandlung der Tuberkulose mit Neu-Tuberkulin Koch*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 32 (1902), p. 28.
602. TOUSSAINT, cf. *Hist.*, n° 32.
603. *TREUHOLZ, *Forms of tubercle Bacilli which cannot be colored by Ziehl-Neelsen stain*, in *Medical Record*, t. 73 (1908), n° 2, p. 60; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 42 (1908-09), p. 77.
604. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 248.
605. VAUDREMER, *Tuberculine et milieux de culture du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 30 avr. 1921, in C. R., t. 84, p. 775.

606. VAUDREMER, *cf.* Chap. II, n° 249.
607. VAUDREMER, *cf.* Chap. II, n° 250.
608. VAUDREMER, *cf.* Chap. I, n° 196.
609. VAUDREMER et MONDET, *cf.* Chap. III, n° 405.
610. VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN, *cf.* Chap. III, n° 406.
- 610 *bis*. *WATSON CHEYNE, *Report of the association for the advancement of medicine by research on the relations of microorganisms to tuberculosis*, in *The Practitioner*, avr. 1888, t. 30, p. 241 ; cité par Cornil et Babès (6).
- 610 *ter*. M.-P. WEIL, *cf.* Chap. I, n° 197.
611. *P. WOLFF, *Ueber latentes Vorkommen der Muchenform des Tuberkelbazillus*, in *Münchn. mediz. Wochens.*, 1909, p. 2312 ; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 46 (1910), p. 397.
612. *J. ZILZ, *Die phthisiogenetische Bedeutung der Zahnwurzelsystem ; eine histologisch-bakterielle Studie*, in *Beitr. zur Klinik der Tuberkulose*, t. 22 (1912), p. 97 ; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 10 (1912), p. 493.
613. ZUPPA, *Sul significato clinico dei corpuscoli fucsiniophili nel espectoratto*, in *Riforma medica*, t. 39 (1923), p. 850.

CHAPITRE IX

614. F. ARLOING et DUFOURT, *cf.* Chap. I, n° 39.
615. F. ARLOING et DUFOURT, *Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire chez la femelle de cobaye tuberculisée avec un filtrat de produits tuberculeux humains*, Acad. des Sciences, 9 nov. 1925, in *C. R.*, t. 181, p. 826.
616. F. ARLOING et DUFOURT, *Résultats obtenus par l'inoculation de virus tuberculeux filtrant aux cobayes nouveau-nés*, Soc. de Biol., 4 déc. 1926, in *C. R.*, t. 95, p. 1414.
617. F. ARLOING et DUFOURT, *Le virus tuberculeux filtrant et les acquisitions nouvelles sur l'hérédité tuberculeuse*, in *Presse médicale*, 5 janvier 1927, p. 17.

618. F. ARLOING et DUFOURT, *Le virus tuberculeux filtrant et son passage à travers le placenta*, Acad. de Médecine, 16 févr. 1927, in *Bullet.*, 3^e série, t. 95, p. 163.
619. F. ARLOING et DUFOURT, *Temps de conservation du virus filtrant tuberculeux dans les produits pathologiques*, Soc. de Biol., 19 févr. 1927, in *C. R.*, t. 96, p. 453.
620. F. ARLOING et DUFOURT, *Sur la virulence des Bacilles acido-résistants issus de filtrats de cultures ou de produits tuberculeux*, Soc. de Biol. de Lyon, 19 mars 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, p. 969.
621. F. ARLOING et DUFOURT, *Infection expérimentale du cobaye nouveau-né par ingestion de filtrats de cultures de Bacilles tuberculeux*, Soc. de Biol. de Lyon, 18 mars 1929, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 100, p. 1031.
622. F. ARLOING et DUFOURT, *Recherches sur le pouvoir infectant des filtrats de tuberculose aviaire employés en injections sous-cutanées et en ingestion chez le pigeon et la poule*, Soc. de Biol. de Lyon, 27 mai 1929, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 101, p. 455.
623. F. ARLOING, DUFOURT et MALARTRE, *Les formes filtrantes du Bacille de Koch et le problème de l'hérédité tuberculeuse*, Soc. méd. des Hopitaux de Lyon, 19 mai 1925, in *Lyon médical*, t. 136, p. 144.
624. F. ARLOING, DUFOURT et MALARTRE, cf. Chap. I, n° 41.
625. F. ARLOING, LUCIEN THÉVENOT, DUFOURT et MALARTRE, *Résistance conférée au cobaye par le virus filtrant tuberculeux vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale mortelle*, Acad. de Médecine, 11 oct. 1927, in *Bulletin*, 3^e série, t. 98, p. 208.
626. BEAUVERIE, cf. Chap. III, n° 270.
627. BEZANÇON et HAUDUROY, *Filtration du Bacille de Koch par la méthode de Vaudremer*, Soc. Et. scient. sur la tuberculose, 12 janv. 1924, in *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 5, p. 215.
628. BONCIU et IONESCO, *Présence de formes filtrables dans le*

- sang de certains tuberculeux, Soc. roumaine de Biol., 19 janv. 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, p. 464.
629. *V. DE BONIS, *Sulla esistenza di forme filtrabili del virus tubercolare e sulla trasmissione transplacentare di tali forme della madre al figlio*, in *Giorn. di fisiologia*, t. 5 (1928), p. 33; cité par Calmette (635).
630. BORREL, DUJARDIN-BEAUMETZ, JEANTET et JOUAN, cf. Chap. III, n° 274.
631. *BREINL, *Sur les relations du virus exanthématique et des Bacilles Proteus X 19*, in *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. 13 (1924), p. 208; cité par Ch. Nicolle (703).
632. *BREINL et KINGHORN, *An experimental study of the parasit of the african tick fever*, in *Mem. 21 of the Liverpool school of trop. Med.*, sept. 1906, C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 39 (1906-07), p. 349.
633. *BRIDRÉ et DONATIEN, *Le microbe de l'agalaxie contagieuse du mouton et de la chèvre*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 39 (1925), p. 925; cité par Hauduroy (671).
634. BURNET, *Recherches sur les formes filtrantes des Bactéries; expériences sur la Bactérie de la peste*, in *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. 15 (1926), p. 292.
- 634 bis, BURNET, *Sur la recherche des formes filtrantes des Bactéries*, Soc. de Biol., 6 nov. 1926, in *C. R.*, t. 95, p. 1142.
635. CALMETTE, *Les éléments filtrables du virus tuberculeux*, Rapport à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Rome 22-26 sept. 1928, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 26 (1928), p. 889.
636. CALMETTE, COUVELAIRE, VALTIS, LACOMME et SAENZ, *Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le liquide amniotique d'un œuf extrait par hystérectomie d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire*, Acad. de Médecine, 30 juillet 1929, in *Bullet.*, 3^e série, t. 102, p. 93.
637. CALMETTE et VALTIS, *Les éléments virulents filtrables du Bacille tuberculeux*, in *Ann. de Médecine*, t. 19 (1926), p. 553.

638. CALMETTE, VALTIS et LACOMME, *Nouvelles recherches expérimentales sur l'ultra-virus tuberculeux*, Acad. des Sciences, 25 juin 1928, in *C. R.*, t. 186, p. 1778.
639. CALMETTE, VALTIS et LACOMME, *Infection transplacentaire par l'ultra-virus tuberculeux et hérédité tuberculeuse*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 42 (1928), p. 1149.
640. CALMETTE, VALTIS, NÈGRE et BOQUET, *Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtrables du virus tuberculeux*, Acad. des Sciences, 19 oct. 1925, in *C. R.*, t. 181, p. 491.
641. *CASAGRANDE, Communication à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1351 et *Policlinico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2181.
642. *CELLI et DE BLASI, *Ulteriori osservazioni sull'etiologia dell'agalassia contagiosa degli ovini*, Resoconto del terzo Congresso della Soc. ital. di Pathol. in *Lo Sperimentale*, t. 59 (1905), p. 685; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 40 (1908), p. 585.
643. *COOPER et PETROFF, *Filtrable forms of the tubercle Bacillus*, in *Journ. of inf. diseases*, t. 43 (1928), p. 200; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 93 (1929), p. 299. — Voir aussi la communication de Petroff à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1351.
644. *CRAMAROSSA, *Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare*, in *Riv. di patol. e clin. della tubercolosi*, t. 1 (1927), p. 227; *C. R. in Revue de la tuberculose*, 5^e série, t. 10 (1929), p. 591.
645. DEBRÉ, LELONG et BONNET, *Phénomène cutané allergique du type nécrotique obtenu chez le cobaye par inoculation de filtrats de cultures de Bacilles tuberculeux humains*, Soc. de Biol., 4 déc. 1926, in *C. R.*, t. 95, p. 1425.
646. P. Armand DELILLE, SAENZ et G. BERTRAND, *Sur la présence d'éléments filtrables du Bacille de Koch dans le*

- sang d'un enfant atteint de granulie, Soc. de Biol., 20 oct. 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 1213.—Voir aussi la communication des auteurs à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1851 et *Policlinico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2178.
647. F. DE POTTER, *La filtrabilité des Bacilles paratuberculeux à travers les bougies Chamberland*, Soc. de Biol., 25 oct. 1924, in *C. R.*, t. 91, p. 922.
648. F. DE POTTER, *Sur la filtrabilité du Bacille tuberculeux aviaire à travers les bougies Chamberland*, Soc. belge de Biol., 4 déc. 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 96, p. 138.
649. *DESSY, *Sulla filtrabilità del virus tubercolare*, in *Boll. Ist. sieroterap. milan*, t. 5 (1926), p. 41; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 84 (1927), p. 157.
650. *DIENES, *Morphological elements present in the tubercle Bacillus cultures*, in *Proc. Soc. for exp. Biol. and Med.*, t. 25 (1928), p. 216; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 90 (1928), p. 448.
651. DUFOURT, *Les formes filtrantes du Bacille tuberculeux*, in *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 févr. 1926, p. 105.
652. DUJARDIN-BEAUMETZ, *Le microbe de la peripneumonie et sa culture*, Thèse de Méd., Paris, 1900.
- 652 bis. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, cf. Chap. VII, n° 539.
653. J. DUMONT, cf. Chap. III, n° 292 bis.
654. DURAND, *Les formes filtrantes du virus tuberculeux*, Acad. de Médecine, 19 janv. 1926, in *Bullet.*, 3^e série, t. 95, p. 65.
655. DURAND et CHARCHANSKI, *Tuberculose expérimentale après inoculation de filtrats tuberculeux*, Soc. de Biol., 18 juillet 1925, in *C. R.*, t. 93, p. 499.
656. DURAND, KOURILSKY et BENDA, *Activité des Bacilles issus du virus filtrant tuberculeux*, Soc. de Biol., 9 juin 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 151.
657. DURAND et VAUDREMER, *Retour au type classique du Bacille tuberculeux filtré après passage par le péritoine du*

- cobaye, Soc. de Biol., 5 avr. 1924, in *C. R.*, t. 90, p. 916.
658. FABRY, *Formes filtrantes du Bacille tuberculeux dans des organes tuberculeux*, in *Bruxelles médical*, 6 mars 1927, t. 7, p. 596.
659. FESSLER, cf. Chap. III, n° 294.
660. *FLEXNER et NOGUCHI, *Kultivierung des Mikroorganismus der Polyomyelitis epidemica*, in *Berl. klin. Wochens.*, 1913, n° 37, p. 1693; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 60 (1914), p. 382.
661. *CL. FLOYD et M.-H. CHASE, *An investigation of filterable forms of the tubercle Bacillus; experiments with filtrates of tuberculous sputum*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, sept. 1927, t. 16, p. 323; *C. R. in Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 90 (1928), p. 452.
662. FONTÈS, cf. *Hist.*, n° 14.
663. FONTÈS, cf. Chap. I, n° 100.
- 663 bis. FONTÈS cf. Chap. VIII, n° 545.
664. *GARDENGHI, Communication à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1351 et *Policlinico*, sez. pratica 5 nov. 1928, t. 35, p. 2181.
665. GOUDET, *Etat actuel de la question des formes filtrantes du Bacille de Koch et de l'hérédité tuberculeuse* (Revue documentaire), in *Arch. de Méd. et de Pharm. militaire*, t. 85 (1926), p. 215.
666. HABABOU SALA, *A propos de la filtrabilité du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 20 oct. 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 1215.
667. HAUDUROY, *Les cultures secondaires après filtration dans le phénomène de d'Hérelle*, Soc. de Biol., 29 nov. 1924, in *C. R.*, t. 91, p. 1209.
668. HAUDUROY, cf. Chap. VII, n° 506.
669. HAUDUROY, *Les formes filtrantes du Bacille tuberculeux*, Soc. de Pathol. comparée, 6 juillet 1926, in *Revue de Path. comp.*, 1926, p. 765.
670. *HAUDUROY, *Toxines diphtériques donnant naissance à un*

- Bacille diphtérimorphe*, Acad. des Sciences, 14 févr. 1927, in *C. R.*, t. 184, p. 409; cité par Hauduroy (671).
671. HAUDUROY, *Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes*, Paris, Masson, 1929.
672. HAUDUROY et LESPRES, *cf.* Chap. VII, n° 507.
673. HAUDUROY et VAUDREMER, *cf.* Chap. VII, n° 508.
674. D'HÉRELLE, *Le Bactériophage et son comportement*, Paris, Masson, 1921.
675. D'HÉRELLE et HAUDUROY, *Sur les caractères des symbioses Bactérie-Bactériophage*, Soc. de Biol., 21 nov. 1925, in *C. R.*, t. 93, p. 1288.
676. HEYMANS, *In vivo comme in vitro les microbes passent à travers la paroi du filtre*, Acad. des Sciences, 15 nov. 1920, in *C. R.*, t. 171, p. 971.
677. IONESCO et BONCIU, *Présence des formes filtrables du Bacille de Koch dans les épanchements de pleurésie sérofibrineuse*, Soc. roumaine de Biol., 17 févr. 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, p. 466.
678. JELIN, *cf.* Chap. II, n° 228.
679. *M.-C. KAHN, *cf.* Chap. II, n° 229.
680. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *cf.* Chap. II, n° 230.
681. Y. KERMORGANT, *Contribution à l'étude de l'étiologie des oreillons*, Thèse de Méd., Paris, 1925.
682. *KIRCHNER, Communication à la 6^e Conf. internat. contre la tuberculose, Rome, 1928: *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1350, et *Policlinico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2178.
683. *KIRCHNER, *Studien zur Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers; I. Filtrierbare Formen und Polymorphismus*, in *Beitr. zur Klin. der Tuberkulose*, 1928, p. 375; *C. R. in Centralblatt für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 92 (1929), p. 541.
684. *Bruno LANGE, Communication à la 6^e Conf. internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1351, et *Policlinico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2182.

685. *LANGE et CLAUBERG, *Versuche über die Filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus*, in *Zeitschr. für Tuberkulose*, t. 53 (1929), p. 1; C. R., in *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 10 (1929), p. 591.
686. LESBOUYRIÈS et VERGE, *Les formes filtrantes du Bacille de Koch dans la tuberculose canine*, Acad. des Sciences, 10 oct. 1927, in *C. R.*, t. 185, p. 729.
687. LEVADITI, NICOLAU et Mlle SCHËN, *La Microsporidie du lapin, ses relations avec la rage*, Acad. des Sciences, 7 janv. 1924, in *C. R.*, t. 178, p. 256.
688. LEVADITI, NICOLAU et Mlle SCHËN, *La nature microsporidienne du virus rabique*, Soc. de Biol., 16 févr. 1924, in *C. R.*, t. 90, p. 398.
689. LEVADITI, Mlle R. SCHËN et SANCHIS BAYARI, *Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif, dont le Treponema pallidum n'est qu'une des phases connues?*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 42 (1928), p. 475.
690. *LEWIS, cf. Chap. V, n^o 471.
691. LOURENS, *Untersuchungen über die Filtrierbarkeit der Schweinepestbacillen* (Bac. suipestifer), in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 44 (1907), pp. 420, 504, 630.
- 691 bis. A. LUMIÈRE, *Tuberculose, contagion ou hérédité*, Lyon, Léon Sézanne, 1930.
692. MALARTRE, cf. Chap. I, n^o 142 bis.
693. MANOUÉLIAN et VIALA, *Encephalitozoon rabiei parasite de la rage*, Acad. des Sciences, 14 janv. 1924, in *C. R.*, t. 178, p. 344.
694. MANOUÉLIAN et VIALA, *Encephalitozoon Negrii parasite de l'encéphalomyélite des jeunes chiens*, Acad. des Sciences, 7 mars 1927, in *C. R.*, t. 184, p. 630.
695. *MARINO et RICCARDI, *Sulla filtrabilità del virus tubercolare*, in *Ann. d'Igiene*, févr. 1927, t. 37, p. 86; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 87 (1927), p. 252. — Voir aussi Riccardi, Communication à la 6^e Conf. internat. contre la tuberculose, Romè, 1928; C. R. in *Policlinico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2182.

696. L. MARTIN et PETTIT, *Spirochétose ictéro-hémorragique*, Paris, Masson, 1919.
697. Achmad MOCHTAR, *Reinkulturen von Leptospiren durch Filtrieren oder Zentrifugieren von verunreinigten Material*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 107 (1928), p. 374.
698. H. MORIN et VALTIS, *Sur la filtration du Bacille de Johnne à travers les bougies Chamberland L2*, Soc. de Biol., 9 janv. 1926, in *C. R.*, t. 94, p. 39.
699. NANNIZZU, *Forme microtalliche e forme ultravisibili nei miceti*, R. Accad. Fisiocriti, Siena, 27 janv. 1928; *C. R.* in *Bull. Inst. Pasteur*, t. 27 (1929), p. 148.
700. I. NASSO, *La trasmissione transplacentare della tubercolosi*, in *Riforma medica*, 19 déc. 1927, t. 43, p. 1209.
701. NASTA, *Présence de formes filtrantes du Bacille tuberculeux dans les épanchements de pleurésie séro-fibrineuse*, Soc. de Biol., 5 mars 1927, in *C. R.*, t. 96, p. 591.
702. P. NÉLIS, *Les éléments filtrables de l'ultravirus tuberculeux dans les urines de sujets atteints de tuberculose rénale*, Soc. de Biol., 8 janv. 1927, in *C. R.*, t. 96, p. 21. — *L'ultravirus tuberculeux dans les urines de sujets atteints de tuberculose rénale*, Soc. de Biol., 9 juillet 1927, in *C. R.*, t. 97, p. 475.
703. Ch. NICOLLE, *Sur la nature des virus invisibles; origine microbienne des inframicrobes*, in *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. 14 (1925), p. 105 et *Revue d'Hygiène*, t. 47 (1925), p. 408.
704. *Ch. NICOLLE, BLAIZOT et CONSEIL, *Etiologie de la fièvre récurrente, son mode de transmission par les poux*, in *Ann. Institut Pasteur*, t. 27 (1913), p. 204; cité par Hauduroy (671).
705. NOCARD et ROUX, *Le microbe de la péripneumonie*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 12 (1898), p. 240.
706. *NOVY et KNAPP, *Spirochaete Obermeyerii*, Congrès de l'Assoc. des Bactériol. amér., Université Michigan,

- 1905; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 38 (1906-07), p. 325.
707. ØERSKOV, *Etude sur la morphologie du virus pérépneumonique*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 41 (1927), p. 473.
708. *F.-R. DE PARTEARROYO, *Filtrabilidad del Bacillo tuberculoso*, in *Bol. tecnico de la Dir. gener. de Sanidad*, t. 2 (1927), p. 489; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 88 (1928), p. 70.
709. *PETRAGNANI, *Alla ricerca della forma filtrabile del virus tubercolare*, in *Bollet. Ist. sierot. milan.*, t. 5 (1926), p. 245; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 25 (1927), p. 833. — Voir aussi Communication à la 6^e Conf. internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; C. R. in *Policlínico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2182.
710. PETZETAKIS et PAPADOPOULO, *Formes filtrables dans les cultures d'un Champignon isolé d'un cas de splénomégalie égyptienne et intradermoréaction mycosique*, Soc. de Biol., 23 juin 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 274.
711. M. POPPER et C. RAILEANU, *Infection par voie digestive et intracardiaque des cobayes par le filtrat tuberculeux*, Soc. roumaine de Biol., 21 juin 1928, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 1080.
712. PRIBOIANO et LACOMME, *Sur la présence d'éléments filtrables (ultra-virus tuberculeux) dans le lait de femme tuberculeuse*, Soc. de Biol., 9 févr. 1929, in *C. R.*, t. 100, p. 402.
713. *L. RABINOWITSCH-KEMPNER, *Uebertragung der Tuberkulose durch filtrierbare Erreger*, in *Deutsche med. Wochens.*, 1927, p. 1982; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 90 (1928), p. 15.
714. *L. RABINOWITSCH-KEMPNER, *Zur Frage der Filtrierbarkeit des Tuberkulosevirus*, in *Zeitschr. für Tuberkulose*, 1928, n^o 52, p. 18; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 92 (1929), p. 541.
715. RAMSINE, cf. Chap. VII, n^o 516.
716. RASCHKOWSKA, *Zur Frage der Filtrierbarkeit der Schar-*

- lachstreptokokken*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 105 (1927), p. 462.
717. *UGO REITANI, *Ricerche sulla filtrabilità del Trypanosoma marocanum*, in *Annal. di Med. nav. e colon.*, anno 32 (1926), t. 2, p. 159; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 25 (1927), p. 509 et in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 85 (1927), p. 401.
718. *RIZZI, Communication à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose, Rome, 1928; C. R. in *Policlinico*, sez. pratica, 5 nov. 1928, t. 35, p. 2182.
719. P. ROSSI, *L'ultra-virus tuberculeux peut exister dans le lait provenant d'une mamelle tuberculeuse*, Acad. des Sciences, 25 juin 1928, in *C. R.*, t. 186, p. 1867.
720. P. ROSSI, *Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des bovins réagissant à la tuberculine* Soc. de Biol., 22 juin 1929, in *C. R.*, t. 101, p. 638.
721. P. ROSSI, *Influence de la tuberculine et de l'accouchement sur la présence du Bacille de Koch et de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang des bovins*, Soc. de Biol., 29 juin 1929, in *C. R.*, t. 101, p. 733.
722. A. SAENZ, *Contribution à l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux; transformation in vivo de l'ultravirus non tuberculigène en Bacilles virulents tuberculigènes*, Soc. de Biol., 2 mars 1929, in *C. R.*, t. 100, p. 629.
723. *SALIMBENI, Y. KERMORGANT et R. GARCIN, *Sur l'existence de formes filtrables du parasite du sodoku dans la rate des souris expérimentalement infectées*, Soc. de Biol., 27 juin 1925, in *C. R.*, t. 93, p. 229; C. R. in *Bulletin Inst. Pasteur*, t. 23 (1925), p. 713.
724. DE SANCTIS MONALDI, *Comportement de l'ultra-virus tuberculeux dans l'organisme du cobaye*, Soc. de Biol., 2 mars 1929, in *C. R.*, t. 100, p. 627.
724. bis *SCHIAVO, *Sulla filtrabilità del virus tubercolare*, in *Bollet. Ist. sieroterap. milan.*, t. 7 (1928), p. 433; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 93 (1929), p. 299.
725. SÉDALLIAN et Mlle GAUMOND, *Les phases de l'évolution du*

- Streptocoque, variations morphologiques et significations pathologiques possibles*, in *Presse médicale*, 29 oct. 1927, p. 131.
726. SELTER et BLUMENBERG, *Ueber filtrierbare Formen des Tuberkelbazillus*, Congrès de la deutsche Verein. für Mikrobiologie, Berne, 1929, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 110 (1929), Beiheft, p. 167*.
727. E. SERGENT et PRIBOIANO, *La présence d'éléments filtrables du Bacille de Koch dans le liquide d'ascite de la cirrhose atrophique de Laënnec*, Soc. de Biol., 23 févr. 1929, in *C. R.*, t. 100, p. 546.
728. *SWEANY, *Filtrabiliti of the tubercle Bacillus*, in *Amer. Rev. of tuberculosis*, janv. 1928, t. 17, p. 77; *C. R.*, in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 26 (1928), p. 407.
729. TAGLIABUE, *Ricerche sulla pretesa filtrabilita del Bacillo di Koch*, in *Boll. Ist. sieroterap. milan.*, t. 7 (1928), p. 217; *C. R.* in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 92 (1929), p. 540.
730. Mlle TOGOUNOFF, *Sur les éléments filtrables du virus tuberculeux*, Soc. de Biol., 2 juillet 1927, in *C. R.*, t. 97, p. 349.
731. Mlle TOGOUNOFF, *Recherche des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les crachats*, Soc. de Biol., 16 juillet 1927, in *C. R.*, t. 97, p. 547.
732. *TSECHNOVITZER et KAROUT, *A propos de la filtrabilité des Bacilles tuberculeux*, in *Mikrobiologitscheskij Journal*, t. 5 (1927) (russe); *C. R.* in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 90 (1928), p. 450.
733. TSECHNOVITZER et KAROUT, *Zur Frage der Filtrierbarkeit der Tuberkelbazillen*, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 107 (1928), p. 189.
734. A. URBAIN, *Les formes filtrantes du Streptocoque gourmeux*, Soc. de Biol., 10 déc. 1927, in *C. R.*, t. 97, p. 1598.
735. VALTIS, *Sur la filtration du Bacille tuberculeux à travers les bougies Chamberland L2*, Soc. de Biol., 12 janv. 1924, in *C. R.*, t. 90, p. 19.

736. VALTIS, *Sur la filtration du Bacille tuberculeux à travers les bougies Chamberland L3*, Soc. Et. Scient. sur la tuberculose, 12 janv. 1924, in *Revue de la Tuberculose*, 3^e série, t. 5, p. 218.
737. VALTIS, *Sur la filtration à travers la bougie Chamberland L3 du Bacille de Koch provenant d'un pus tuberculeux*, Soc. de Biol., 19 janv. 1924, in *C. R.*, t. 90, p. 74.
738. VALTIS, *Formes filtrables dans les cultures du Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 3 mai, 1924, in *C. R.*, t. 90, p. 1130.
739. VALTIS, *Sur la filtrabilité du Bacille tuberculeux à travers les bougies Chamberland*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 38 (1924), p. 453.
740. VALTIS, *Rapidité de l'infection tuberculeuse chez le cobaye par inoculation intrapéritonéale de produits tuberculeux filtrés sur bougie Chamberland L2*, Soc. de Biol., 30 janvier 1926, in *C. R.*, t. 94, p. 237.
741. VALTIS, *Sur l'apparition rapide d'éléments virulents filtrables dans les organes d'animaux expérimentalement infectés par le Bacille tuberculeux*, Soc. de Biol., 13 févr. 1926, in *C. R.*, t. 94, p. 376.
742. VALTIS, *Notions nouvelles sur les éléments filtrables du Bacille tuberculeux*, in *Presse médicale*, 28 janv. 1928, p. 113.
743. *VALTIS, *Communicat on à la 6^e Conf. Union internat. contre la tuberculose*, Rome, 1928; *C. R. in Presse médicale*, 24 oct. 1928, p. 1351, et *Policlinico*, sez. pratica 5 nov. 1928, t. 35, p. 2181.
744. VALTIS, *Les éléments filtrables du Bacille tuberculeux et leur rôle dans l'hérédité et dans l'infection bacillaire*, in *Paris médical*, 12 janv. 1929, p. 37.
745. VALTIS et Mlle MISIEWICZ, *Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang de femmes tuberculeuses pendant la période de menstruation*, Soc. de Biol., 2 juin 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 7.
746. VALTIS, NÈGRE, BOQUET et Mlle CERTONCINX, *Sur la vi-*

- ruence des bacilles acido-résistants provenant des éléments filtrants*, Soc. de Biol., 17 déc. 1927, in *C. R.*, t. 97, p. 1667.
747. VALTIS et SAENZ, *Infection fœtale transplacentaire par l'ultra-virus tuberculeux chez la brebis*, Soc. de Biol., 26 oct. 1929, in *C. R.*, t. 102, p. 386.
- 747 bis. VALTIS et SAENZ, *Sur la culture de l'ultra-virus tuberculeux*, Soc. de Biol., 18 janv. 1930, in *C. R.*, t. 103, p. 134.
748. VALTIS, SAENZ et de SANCTIS MONALDI, *Sur la production du phénomène de Koch par inoculation chez les cobayes tuberculeux de filtrats tuberculeux*, Soc. de Biol., 17 nov. 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 1558.
749. J. Van BENEDEN, *Phénomène de Koch obtenu chez le cobaye par injection sous-cutanée de filtrat tuberculeux*, Soc. de Biol., 17 nov. 1928, in *C. R.*, t. 99, p. 1560.
750. Van LEE, *Over filtreerbare vormen van het tuberculose virus*, Thèse de Méd., Utrecht, 1928.
751. D. VANUCCI, *Sulle proprietà infettanti dei filtrati di prodotti tubercolari*, in *Lo Sperimentale*, t. 78 (1924), p. 69.
752. *G. VASCELLARI, *Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare*, in *Policlinico*, sez. medica, t. 35 (1928), p. 17; *C. R.* in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 90 (1928), p. 451.
753. T. VASILIU et Gh. IRIMOIU, *Sur la filtrabilité des Bacilles tuberculeux des produits lymphogranulomateux*, Soc. roumaine de Biol., 27 mars 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. 94, p. 1311.
754. VAUDREMER, cf. *Hist.*, n° 33.
755. VAUDREMER, cf. Chap. II, n° 249.
756. VAUDREMER, cf. Chap. I, n° 196.
757. VAUDREMER, *Réflexions sur la filtration des Bactéries*, Soc. de Pathol. comparée, 8 févr. 1927, in *Revue de Path. comp.*, 1927, p. 482.
758. VEBER, *Sur la filtration du Bacille tuberculeux du liquide de pneumothorax artificiel sur bougie Chamberland L3*, Soc. de Biol., 9 janvier 1926, in *C. R.*, t. 94, p. 8.

759. *C. VERDINA, *Ulteriori ricerche sulla filtrabilità al traverso candela di Chamberland del virus tubercolare*, in *Giorn. di Batteriologia e immun.*, 4 avr. 1926, t. 1, p. 208; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 24 (1926), p. 533.
760. *VERGE et LESBOUYRIÈS, *Les formes filtrantes du Bacille de Koch dans la tuberculose canine*, in *Revue génér. de Méd. vétérinaire*, 15 août 1928, p. 424; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 27 (1929), p. 20.
761. *WOLBACH et BINGER, *The cultivation of a free living filterable Spirochete* (*Spirocheta elusa new species*); a preliminary note, in *Journ. of med. reserach*, t. 30, f. 1, p. 9, mars 1914; C. R. in *Bullet. Inst. Pasteur*, t. 12 (1914), p. 435.

CHAPITRE X

762. F. ARLOING et DUFOURT, *cf.* Chap. III, n° 256.
763. F. ARLOING et DUFOURT, *cf.* Chap. III, n° 257.
764. J. COURMONT et J. NICOLAS, *Sur une tuberculose streptobacillaire d'origine bovine*, in *Arch. de Parasitol.*, t. 1 (1898), p. 123.
765. *DOR, *Pseudotuberculose bacillaire*, Acad. des Sciences, 3 avr. 1888, in *C. R.*, t. 106, p. 1027; cité par L. Langéron (238).
766. FERRAN, *cf.* Chap. II, n° 220.
767. FONTÈS, *cf.* Chap. I, n° 100.
768. J. GUIART, *cf.* Chap. III, n° 307.
769. *M.-C. KAHN, *cf.* Chap. II, n° 229.
770. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *cf.* Chap. II, n° 230.
771. KARWACKI, *cf. Hist.*, n° 16 bis.
772. KIRCHENSTEINS, *cf.* Chap. I, n° 128.
773. LEDOUX-LEBARD, *Sur le Bacille de la tuberculose des poissons*, Soc. de Biol., 28 mai 1898, in *C. R.*, t. 50, p. 601.
774. LEDOUX-LEBARD, *cf. Hist.*, n° 22.

775. LEDOUX-LEBARD, *Le Bacille pisciaire et la tuberculose de la grenouille due à ce Bacille*, in *Ann. Inst. Pasteur*, t. 14 (1900), p. 535.
776. LUBARSCH, *cf.* Chap. I, n° 140.
777. LUCET, *Sur un nouveau cas de tuberculose streptobacillaire chez le lapin*, in *Arch. de Parasitol.*, t. 1 (1898), p. 100.
778. METCHNIKOFF, *cf. Hist.*, n° 24.
779. H. MIEHE, *cf. Hist.*, n° 25.
780. Ch. NICOLLE, *cf.* Chap. IX, n° 703.
781. Von NIESSEN, *cf.* Chap. VIII, n° 587.
782. PALDROCK, *cf.* Chap. III, n° 373.
783. REENSTIERNA, *cf. Hist.*, n° 29.
784. SPENGLER, *cf.* Chap. VIII, n° 596.
785. VAUDREMER, *cf.* Chap. I, n° 196.
786. WAMOSCHER, *Tuberkelbazillen-ein-Zell-Kulturen*, Berliner Mikrobiol. Gessells., 13 févr. 1928, in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 89 (1928), p. 287.

CHAPITRE XI

787. *ALMQUIST, *Biologische Forschungen über Bakterienvariabilität, Entwicklungszyklus, Sexualität u. s. w.*, Stockholm, P. A. Nordstedt et Söner, 1925; C. R. in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 82 (1926), p. 41.
788. F. ARLOING et DUFOUT, *cf.* Chap. IX, n° 619.
789. BABÈS et LEVADITI, *cf. Hist.*, n° 2.
790. BABÈS et LEVADITI, *cf.* Chap. III, n° 265.
791. BEAUVERIE, *cf.* Chap. VIII, n° 525.
792. COPPEN JONES, *cf.* Chap. I, n° 76.
793. J. COURMONT, *cf.* Chap. I, n° 78.
794. DOSTAL, *cf. Hist.*, n° 7.
795. DROBA, *cf. Hist.*, n° 8.
796. *DUFFY, *cf.* Chap. II, n° 215.
797. *ENDERLEIN, *Bakterienzyklogenie, Prolegomena zu Untersuchungen über Bau, geschlechtliche und ungeschlecht-*

tlische, Fortpflanzung und Entwicklung der Bakterien,
Berlin et Leipzig, Walter et Gruyter 1925; C. R.
in *Centralbl. für Bakt.*, I Abt. Ref., t. 82 (1926), p. 373.

- 798. FLÜGGE, *cf.* Chap. I, n° 98.
- 799. FONTÈS, *cf.* Chap. I, n° 100.
- 800. FOULERTON, *cf.* Chap. I, n° 102.
- 801. *GAVINA, *cf.* Chap. I, n° 106.
- 802. J. GUIART, *cf.* Chap. III, n° 307.
- 803. *M.-C. KAHN, *cf.* Chap. II, n° 229.
- 804. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *cf.* Chap. II, n° 230.
- 805. KARWACKI, *cf. Hist.*, n° 16 *bis*.
- 806. *KNOLL, *cf.* Chap. VIII, n° 565.
- 807. *KOCH, *cf. Hist.*, n° 20.
- 808. LEPESCHKIN, *cf.* Chap. III, n° 341.
- 809. LÖHNIS, *cf.* Chap. III, n° 347.
- 809 *bis* LUBARSCH, *cf.* Chap. I, n° 140.
- 810. *MAFFUCCI, *cf.* Chap. I, n° 142.
- 811. MAGROU, *cf.* Chap. IV, n° 447.
- 812. MAGROU, *cf.* Chap. IV, n° 449.
- 813. METCHNIKOFF, *cf. Hist.*, n° 24.
- 814. NEVEU-LEMAIRE, *Précis de Parasitologie*, Paris, Lamarre,
5^e éd., 1921.
- 815. Ch. NICOLLE, *cf.* Chap. IX, n° 703.
- 816. VON NIESSEN, *cf.* Chap. VIII, n° 587.
- 817. STRAUS, *cf.* Chap. I, n° 188.
- 818. *SWEANY, *cf.* Chap. VIII, n° 600.
- 819. VALTIS, *cf.* Chap. IX, n° 740.
- 820. VAUDREMER, *cf. Hist.*, n° 33.
- 821. VAUDREMER, *cf.* Chap. I, n° 196.
- 822. WHERRY, *cf.* Chap. I, n° 199.

- 823. *ALMQUIST, *cf.* Chap. XI, n° 787.
- 824. BEAUVERIE, *cf.* Chap. VII, n° 497.

- 825. BEAUVERIE, *cf.* Chap. III, n° 270.
- 826. *ENDERLEIN, *cf.* Chap. XI, n° 797.
- 827. *M.-C. KAHN, *cf.* Chap. II, n° 229.
- 828. *M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *cf.* Chap. II, n° 230.
- 829. LÖHNIS, *cf.* Chap. III, n° 347.
- 830. LÖHNIS et FRED, *cf.* Chap. I, n° 139.
- 831. *LÖHNIS et SMITH, *cf.* Chap. III, n° 350.
- 831 *bis.* MALARTRE, *cf.* Chap. I, n° 142 *bis.*
- 832. PETIT, *cf.* Chap. I, n° 167.
- 833. REENSTIERNA, *cf. Hist.*, n° 29.
- 834. VAUDREMER, *cf.* Chap. I, n° 196.

CHAPITRE XIII

- 835. BEAUVERIE, *cf.* Chap. III, n° 270.
- 836. BONNIER et LECLERC DU SABLON, *cf.* Chap. III, n° 272.
- 837. J. GUIART, *cf. Hist.*, n° 15.
- 838. GUILLIERMOND, *cf.* Chap. I, n° 114.
- 839. KIRCHENSTEINS, *cf.* Chap. III, n° 328.
- 840. MAGNIN, *Les Bactéries*, Thèse d'agrégat. de Méd., Paris, Savy, 1878.
- 841. *A. MEYER, *Studien über die Morphologie und Entwicklungsgeschichte der Bakterien* (*Bacillus asterosporus und tumescens*), in *Flora*, t. 84 (1897), p. 185; cité par Petit (167).
- 842. *NÄGELI, *Die niederen Pilzen in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten und der Gesundheitspflege*, Munich, 1877; trad. française, in *Revue internat. des Sciences*, 1878, n° 1, p. 11; cité par Magnin (840).
- 843. PETIT, *cf.* Chap. I, n° 166.
- 844. PETIT, *cf.* Chap. I, n° 167.
- 845. VAHLE, *Vergleichende Untersuchungen über die Myxobacteriazeeen und Bakteriazeeen*, in *Centralbl. für Bakt.*, II Abt., t. 25 (1909-10), p. 178.
- 846. VAN TIEGHEM, *cf.* Chap. V, n° 486.

847. VUILLEMIN, *Les Champignons, essai de classification*, Paris, Doin, 1912.

CHAPITRE XIV

848. F. ARLOING et DUFOURT, *cf.* Chap. III, n° 257.
849. BABÈS et LEVADITI, *cf. Hist.*, n° 2.
850. BABÈS et LEVADITI, *cf.* Chap. III, n° 265.
851. BATAILLON, DUBARD et TERRE, *cf. Hist.*, n° 3.
852. BATAILLON et TERRE, *cf.* Chap. II, n° 208.
853. *BEZANÇON et PHILIBERT, *cf. Hist.*, n° 4.
854. CALMETTE, *cf.* Chap. I, n° 74.
855. COPPEN JONES, *cf.* Chap. I, n° 76.
856. *CRAIG, *cf.* Chap. III, n° 285.
857. DOSTAL, *cf. Hist.*, n° 7.
857 *bis.* DROBA, *cf. Hist.*, n° 8.
858. *EBERTH, *cf. Hist.*, n° 10.
859. FERRAN, *cf. Hist.*, n° 12.
860. *FISCHEL, *cf. Hist.*, n° 13.
861. FONTÈS, *cf.* Chap. I, n° 100.
862. FONTÈS, *cf.* Chap. II, n° 225.
863. FOULERTON, *cf.* Chap. I, n° 102.
864. J. GUIART, *cf.* Chap. III, n° 307.
865. J. GUIART, *cf. Hist.*, n° 15.
865 *bis.* M.-C. KAHN, *cf.* Chap. II, n° 229.
865 *ter.* M.-C. KAHN et J.-C. TORREY, *cf.* Chap. II, n° 230.
866. *KLEBZOW, *cf.* Chap. II, n° 234.
867. KLEIN, *cf. Hist.*, n° 18.
868. LAUMONIER, *cf.* Chap. III, n° 336.
869. LEDOUX-LEBARD, *cf. Hist.*, n° 22.
870. LEHMANN et NEUMANN, *cf.* Chap. I, n° 135.
871. LEPESCHKIN, *cf.* Chap. III, n° 341.
872. LEVY, *cf.* Chap. III, n° 342.
872 *bis.* LIGNIÈRES et SPITZ, *cf.* Chap. I, n° 137.
873. LUBARSCH, *cf.* Chap. I, n° 140.

874. MAGROU, *cf.* Chap. IV, n° 447.
875. MAGROU, *cf.* Chap. IV, n° 449.
876. *MALASSEZ et VIGNAL, *cf. Hist.*, n° 23.
877. MASUR, *cf.* Chap. II, n° 242.
878. MESNIL, *cf.* Chap. III, n° 358.
879. METCHNIKOFF, *cf. Hist.*, n° 24.
880. A. MEYER, *cf.* Chap. III, n° 361.
881. H. MIEHE, *cf. Hist.*, n° 25.
882. MIGULA, *cf.* Chap. I, n° 152.
883. NÈGRE, *Sur les relations qui existent entre les Bacilles paratuberculeux et les Bacilles tuberculeux*, in *Revue de la tuberculose*, 3^e série, t. 5 (1924), p. 161.
884. *PETRONE, *cf. Hist.*, n° 28.
885. *PETROW, *Acidophile Bakterien im Darmkanal einiger Kaltblüter*, in *Centrabl. für Bakt.*, I Abt. Orig., t. 43 (1907), p. 349; cité par Calmette (73).
886. PINOY, *cf.* Chap. I, n° 172.
887. REENSTIERNA, *cf. Hist.*, n° 29.
888. SARTORY, *cf.* Chap., III n° 384.
889. SCHULZE, *cf.* Chap. I, n° 185.
890. *WEBER et TAUTE, *cf. Hist.*, n° 35.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	5
DÉNOMINATION DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE DANS LA NOMENCLA- TURE SCIENTIFIQUE	13

PREMIÈRE PARTIE

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE	17
CHAPITRE I. — LA FORME BACILLAIRE ACIDO-RÉSISTANTE	21
Conditions d'observation	22
<i>La forme bacillaire acido-résistante en vie parasitaire .</i>	<i>22</i>
<i>La forme bacillaire acido-résistante dans les cultures .</i>	<i>27</i>
Valeur nutritive des milieux permettant la végéta- tion du Bacille de Koch, 28; influence de l'âge de la culture, 35; influence de l'oxygène, 36; influence de la température, 40; action des agents chimiques, 42; aspect macroscopique et structure des colonies	43
Morphologie	48
ASPECT MICROSCOPIQUE	48
PROPRIÉTÉS TINCTORIALES	51

Coloration par les teintures d'aniline, 51 ; l'alcoolo-résistance, 52 ; l'acido-résistance, 55 ; causes de l'acido-résistance, 59 ; l'alcalino-résistance. . .	67
STRUCTURE.	69
<i>Etude vitale du Bacille de Koch.</i>	69
Aspect du Bacille non coloré, 70 ; étude du Bacille à l'aide des colorations vitales	70
<i>Etude du Bacille de Koch par les procédés bactériologiques.</i>	76
Plages acido-résistantes, 77 ; granulations hyperacido-résistantes, 81 ; granulations acido-résistantes iodophiles (de Much), 88 ; granulations cyanophiles de Mas y Magro, 94 ; granulations indifférentes, 95 ; résumé de nos connaissances sur la structure du Bacille de Koch telle que la révèlent les méthodes bactériologiques.	99
<i>Etude cytologique du Bacille de Koch.</i>	100
L'appareil nucléaire.	101
Le cytoplasme.	110
Les inclusions du cytoplasme	111
Le chondriôme, 111 ; le vacuôme et les corpuscules chromophiles, 113 ; les formations graisseuses	123
La membrane	124
Structure, 125 ; constitution chimique, 126 ; formations annexes.	127
Résumé de nos connaissances sur la cytologie du Bacille de Koch	128
Evolution	129
Valeur biologique et systématique	130
<i>Microorganismes comparables au Bacille de Koch</i> . .	131
Formations acido-résistantes chez les êtres vivants	131
Microorganismes bacillaires comparables au Bacille de Koch.	134
Microorganismes dont la structure est comparable à celle du Bacille de Koch	142

Données tirées de l'aspect granuleux du Bacille, 142; données fournies par l'appareil nucléaire, 143, par les inclusions du cytoplasme, 145, par la membrane.	146
<i>Signification biologique du Bacille de Koch</i>	147
<i>Valeur systématique du Bacille de Koch</i>	152
CHAPITRE II. — LES FORMES BACILLAIRES	
NON ACIDO-RÉSISTANTES	157
Conditions d'observations	158
<i>Les formes bacillaires non acido-résistantes en vie parasitaire</i>	159
<i>Les formes bacillaires non acido-résistantes dans la Nature</i>	161
<i>Les formes bacillaires non acido-résistantes dans les cultures</i>	161
Les formes bacillaires non acido-résistantes dans les cultures de produits provenant de l'homme et des animaux, 161; leur apparition dans les cultures de Bacilles de Koch, 162; propriétés biologiques de ces formes	172
Morphologie	174
<i>Caractères microscopiques</i>	174
<i>Propriétés tinctoriales</i>	176
<i>Structure</i>	177
La question des cils chez les bacilles primitifs	179
Evolution	180
<i>Transformation des Bacilles de Koch en bacilles primitifs</i>	181
<i>Végétation du parasite à l'état de bacille non acido-résistant</i>	183
<i>Retour au Bacille de Koch</i>	184
Valeur biologique et systématique	187
<i>Microorganismes comparables aux formes bacillaires non acido-résistantes du parasite de la tuberculose</i>	187
<i>Signification biologique de ces formes</i>	192

<i>Valeur systématique des formes bacillaires non acido-résistantes</i>	196
CHAPITRE III. — LES FORMES GÉANTES	199
Conditions d'observation	200
<i>Les formes géantes en vie parasitaire</i>	200
<i>Les formes géantes dans les cultures de produits tuberculeux</i>	203
<i>Les formes géantes dans les cultures à partir du Bacille de Koch</i>	204
Influence de la race du parasite, 204; influence de l'âge de la culture, 205; influence du pouvoir végétatif des bacilles ensemencés, 206; influence de la valeur nutritive du milieu, 208; action des agents physiques, 211; effets des agents chimiques, 214; action des végétaux inférieurs. . .	216
<i>Les formes géantes dans les cultures de Bacilles tuberculeux non acido-résistants</i>	217
<i>Aspect et structure des colonies à formes géantes. . .</i>	217
Morphologie	219
<i>Conditions d'examen.</i>	219
<i>Aspect microscopique</i>	220
<i>Propriétés tinctoriales</i>	226
<i>Structure des formes géantes.</i>	228
Nature de la ramification du parasite de la tuberculose, 229; structure du protoplasme des formes géantes	233
Evolution	235
<i>Transformation du Bacille de Koch en formes géantes . .</i>	237
<i>Végétation du parasite de la tuberculose à l'état de formes géantes.</i>	241
<i>Retour au Bacille de Koch</i>	243
Valeur biologique et systématique	245
<i>Formes comparables aux formes géantes chez les végétaux inférieurs.</i>	245
<i>Formes géantes et Cladothrix.</i>	246
<i>Formes géantes chez les « acido-résistants ». . .</i>	246

Formes géantes chez les Corynebactéries.	249
Formes géantes chez les Bactéries.	252
Formes géantes chez les Bactériacées, 254; chez les Bacillacées, 262; chez les Coccacées, 264; chez les Spirillacées.	266
Formes géantes chez les Myxobactéries	268
Les formes ramifiées du parasite de la péripneu- monie des bovidés	268
Formations comparables aux formes géantes chez les Actinomycées.	269
Formations comparables aux formes géantes chez les Champignons vrais	273
<i>Signification biologique des formes géantes.</i>	275
<i>Valeur systématique de ces formes</i>	279
 CHAPITRE IV. — LES FORMES ACTINOPHY-	
TIQUES.	285
Conditions d'observation	286
<i>Les formes actinophytiques dans les lésions tuberculeu- ses spontanées</i>	286
<i>Les formes actinophytiques dans les lésions expérimen- tales</i>	287
Morphologie	291
<i>Morphologie des actinophytes</i>	291
<i>Morphologie des formes actinophytiques</i>	294
Aspect microscopique	294
Propriétés tinctoriales	294
Structure	296
Evolution	298
<i>Evolution des actinophytes</i>	298
<i>Retour des formes actinophytiques vers les autres formes</i>	301
Valeur biologique et systématique.	301
<i>Causes déterminant la formation d'actinophytes.</i>	302
Formes actinophytiques chez les Champignons vrais, 302; chez les Actinomycées, 304; chez les « acido-résistants », 307; chez les Bactéries, 309;	

actinophytes et Protozoaires, 311; actinophytes et corps inorganiques	311
<i>Signification biologique des formes actinophytiques</i> . .	313
Relations entre les formes actinophytiques et les formes géantes	317
<i>Valeur systématique des formes actinophytiques</i> . . .	317
CHAPITRE V. — LES FORMES LEVURES . . .	321
Conditions d'observation	321
Morphologie	323
Evolution	324
Signification biologique et systématique . .	326
<i>Les formes levures dans le règne végétal</i>	327
Formes levures chez les Champignons vrais, 327; chez les Bactéries, 328; chez les Actinomycées.	335
<i>Signification biologique des formes levures</i>	336
<i>Valeur systématique de ces formes</i>	339
CHAPITRE VI. — LES FORMES MOISSURES	341
CHAPITRE VII. — LES FORMES SYMPLASMES	345
Conditions d'observation	346
<i>Les formes symplasmes en vie parasitaire</i>	346
<i>Les formes symplasmes dans les cultures.</i>	346
Morphologie	349
Evolution	353
Signification biologique et systématique. . .	355
<i>Formations comparables aux formes symplasmes du parasite de la tuberculose.</i>	355
<i>Signification biologique de ces formes.</i>	359
<i>Valeur systématique des formes symplasmes.</i>	362
CHAPITRE VIII. — LES FORMES GRANU- LAIRES.	365
Conditions d'observation	366
<i>Les formes granulaires en vie parasitaire.</i>	366
Les formes granulaires dans les manifestations de la tuberculose spontanée, 367, et de la tubercu-	

lose expérimentale, 370; les formes granulaires dans les organes sains des tuberculeux.	371
<i>Les formes granulaires dans les cultures.</i>	372
Les formes granulaires dans les cultures de produits pathologiques, 372, de Bacilles de Koch, 373, de formes géantes, 377; les formes granulaires dans les culturesensemencées avec d'autres formes du parasite	378
<i>Apparition des formes granulaires sous l'action d'agents bactériolytiques</i>	379
Phagocytose du Bacille de Koch, 380; bactériolyse par les agents lytiques extraleucocytaires, 381; bactériolyse par les agents chimiques	383
<i>Les formes granulaires dans la Neutuberkulin</i>	384
Morphologie	385
<i>Caractères microscopiques</i>	385
<i>Affinités tinctoriales.</i>	387
<i>Structure</i>	388
Evolution	390
<i>Développement des éléments granulaires à partir de stades connus.</i>	390
Développement des éléments granulaires aux dépens des formes bacillaires, 390, et des formes géantes, 392; développement des éléments granulaires à partir des autres formes.	393
<i>Végétation du parasite de la tuberculose sous la forme granulaire</i>	393
<i>Retour des éléments granulaires vers les stades connus.</i>	394
Retour vers les formes bacillaires, 394; évolution vers les autres formes	397
Signification biologique et systématique.	398
<i>Corpuscules comparables aux formes granulaires du parasite de la tuberculose.</i>	398
<i>Signification biologique des formes granulaires. . . .</i>	404
<i>Valeur systématique des formes granulaires</i>	407

CHAPITRE IX. — LES FORMES FILTRABLES.	411
Conditions d'observation	413
<i>Culture des formes filtrables.</i>	414
<i>Pouvoir pathogène des formes filtrables.</i>	416
Pouvoir pathogène des filtrats de cultures, 420;	
des filtrats provenant d'individus tuberculeux.	422
Hypothèses sur la morphologie des formes filtrables	428
Evolution	430
<i>Développement des éléments filtrables à partir des autres formes.</i>	431
<i>La vie du parasite à l'état microplasmique.</i>	433
<i>Retour des éléments filtrables vers les autres formes</i> . .	434
Valeur biologique et systématique	436
<i>Les microorganismes à formes filtrables.</i>	436
Les formes filtrables chez les « Bacilles acido-résistants », 438; chez les Corynebactéries, 439; chez les Bactéries, 439; les Champignons à formes filtrables, 443; les formes filtrables chez les Spirochètes, 444; les Protozoaires à formes filtrables	447
<i>Signification biologique des formes filtrables.</i>	449
<i>Valeur systématique des formes filtrables</i>	451

DEUXIÈME PARTIE

REPRODUCTION DU PARASITE DE LA TUBERCULOSE	453
CHAPITRE X. — LA REPRODUCTION PAR MULTIPLICATION VÉGÉTATIVE	455
Multiplication par division	455
<i>Division du Bacille de Koch.</i>	456
Processus externe de la division, 456; phénomènes cytologiques en rapport avec la division, 460;	
division du Bacille de Koch et systématique. .	462
<i>Multiplication par division des formes granulaires.</i> .	463
<i>Multiplication par division des formes géantes.</i> . . .	465

La reproduction par bourgeonnement	468
<i>Bourgeonnement des formes levures.</i>	468
<i>Bourgeonnement du Bacille de Koch</i>	469
<i>Bourgeonnement des formes géantes.</i>	471
CHAPITRE XI. — LA REPRODUCTION PAR	
ORGANES REPRODUCTEURS	473
Corps reproducteurs engendrés par tous	
les éléments végétatifs	474
<i>Les formes filtrables éléments reproducteurs.</i>	474
<i>Granulations des formes bacillaires et des formes géantes</i>	475
Corps reproducteurs portés par des hyphes	
spéciales	483
La reproduction par symplasme	487
CHAPITRE XII. — CYCLE ÉVOLUTIF DU PA-	
RASITE DE LA TUBERCULOSE.	489

TROISIÈME PARTIE

POSITION SYSTÉMATIQUE DU PARASITE DE	
LA TUBERCULOSE	499
CHAPITRE XIII. — SYSTÉMATIQUE DES	
THALLOPHYTES	501
Les Algues	503
Les Champignons	504
CHAPITRE XIV. — PLACE DU PARASITE DE	
LA TUBERCULOSE DANS LE SYSTÈME	
DES VÉGÉTAUX	509
Bacille tuberculeux et Algues.	509
Bacille tuberculeux et Champignons	510
<i>Bacille tuberculeux et Champignons proprement dits..</i>	510
<i>Bacille tuberculeux et Bactéries</i>	511
Bacille tuberculeux et Actinomycées, 513; Bacille	
tuberculeux et « acido-résistants », 516; Bacille	
tuberculeux et Corynebactéries, 522; Bacille tu-	

berculeux et Bactériacées, 522; Bacille tuberculeux et Mycobactériacées	524
CONCLUSIONS	527
BIBLIOGRAPHIE	531
Historique, 531; Chap. I, 534; Chap. II, 549; Chap. III, 554; Chap. IV, 565; Chap. V, 569; Chap. VI, 570; Chap. VII, 570; Chap. VIII, 572; Chap. IX, 577; Chap. X, 591; Chap. XI, 592; Chap. XII, 593; Chap. XIII, 594; Chap. XIV.	595

